



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE DA MULHER**



ERBERT PORTELA MARTINS

**MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

**TERESINA
2018**

ERBERT PORTELA MARTINS

**MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Relatório de dissertação apresentado ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde da Mulher da Universidade Federal do Piauí, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher.

Orientador: Prof. Dr. José Miguel Luz Parente

**TERESINA
2018**

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde
Serviço de Processamento Técnico

M379m Martins, Erbert Portela.
Manifestações oculares em pacientes com doenças inflamatórias
intestinais / Erbert Portela Martins. -- 2018.
68 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Pós-Graduação
em Saúde da Mulher, 2018.

“Orientação: Prof. Dr. José Miguel Luz Parente.”

Bibliografia

1. Doenças Inflamatórias Intestinais. 2. Doença de Crohn. 3. Colite
Ulcerativa. 4. Manifestações Oculares. I. Título. II. Teresina – Universidade
Federal do Piauí.

CDD 616.34

ERBERT PORTELA MARTINS

**MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Relatório de dissertação apresentado ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde da Mulher da Universidade Federal do Piauí, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Saúde da mulher.

Defesa em: 28/ 08 2018

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. José Miguel Luz Parente - Orientador
Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. João Batista Lopes Filho – 1º Examinador
Facid Widen/UNINOVAFAPI

Prof.^a Dra. Marta Alves Rosal – 2º Examinador
Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. Airton Mendes Conde Júnior - Suplente
Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal do Piauí

Dedico este trabalho a toda a minha família e, de modo especial, à minha esposa Yone, por todos estes anos de convívio e incentivos, à minha filha Yane e os meus filhos Erbert Filho e Ermano, fontes de inspiração da minha caminhada, e às minhas netas, Isadora e Gabriela, meus dois novos amores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao nosso criador o Deus do universo pelo dom da vida, pela oportunidade de estarmos realizando mais um dos nossos objetivos e por todas as coisas boas que acontecem na nossa vida.

Ao Prof. Dr. José Miguel Luz Parente, pela orientação e principalmente pelos ensinamentos e sempre pelo fácil acesso e disposição de repassar conhecimentos.

À Professora Dra. Marta Alves Rosal pela disponibilidade em participar da banca e pelas orientações que tanto engrandeceu o nosso trabalho.

Ao Professor Dr. João Batista Lopes Filho, o meu grande mestre da graduação, da residência médica, pelo exemplo de grande ser humano, pelos ensinamentos e pela conduta ética em toda sua vida.

Ao professor Dr. Airton Mendes Conde Júnior, pela disposição em participar da banca examinadora.

Aos médicos e médicas gastroenterologistas do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, Thaline Alves Elias da Silva, Conceição de Maria Sousa Coelho, Maria de Fátima de Alencar Bezerra de Freitas e, em especial, Murilo Moura Lima, pelo encaminhamento dos pacientes para exame oftalmológico, possibilitando, assim, a realização deste estudo.

Aos docentes e servidores do Mestrado Profissional em Saúde da Mulher e, principalmente, à Professora Dra. Lis Cardoso Marinho Medeiros, coordenadora do programa e uma das principais responsáveis pela existência do mestrado, dando oportunidades para vários profissionais aumentarem os conhecimentos.

À Professora Me. Vanessa Caminha Aguiar Lopes, pelos cálculos estatísticos e pela assessoria.

Aos acadêmicos de medicina, Isabelly Cristina Honorato de Queiroz e Matheus Lemos Dantas, pela participação e grande contribuição no trabalho.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente com o estudo, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Doenças inflamatórias intestinais (DII) compreendem enfermidades inflamatórias, geralmente crônicas, que acometem o trato gastrointestinal, de etiopatogenia complexa e com manifestações sistêmicas. Além das manifestações intestinais, decorrentes da própria doença, podem ocorrer manifestações sistêmicas denominadas manifestações extraintestinais (MEI). As MEI oculares mais comuns são episclerite e uveíte, além de esclerite e ceratopatia. **OBJETIVO:** Avaliar as manifestações oculares em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. **METODOLOGIA:** Delineamento transversal analítico, desenvolvido com uma amostra de conveniência de pacientes com DII atendidos no hospital universitário da UFPI e que foram submetidos à avaliação oftalmológica. Foram coletadas variáveis sociodemográficas, características da doença inflamatória intestinal, uso de corticoides, tratamento atual, manifestações extraintestinais não oculares e manifestações extraintestinais oculares. Para classificação da gravidade da doença, utilizou-se o Índice de Atividade da Doença (ou *Mayo Clinic Index* - IAD) para a retocolite ulcerativa (RCU) e Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) para doença de Crohn (DC). Foram calculadas estatísticas uni e bivariadas. Foram realizados Teste t de Student, Teste Qui-Quadrado de Pearson e Teste Exato de Fisher (95% de confiança). O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. **RESULTADOS:** Foram incluídos 188 (cento e oitenta e oito) pacientes, sendo 97 (51,6%) com RCU e 91 (48,4%) com DC. A média de idade dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais foi de 46,1 anos (18,0-81,9, DP= \pm 13,9) e mediana (\pm IIQ) 47,2 (\pm 20,3). As manifestações oculares distribuíram-se igualmente em pacientes com DC (8,0%) e RCU (8,0%). A manifestação ocular mais frequente foi catarata (6,4%), seguida de uveíte (2,7%), blefarite (2,7%), episclerite (2,1%), glaucoma (1,1%), conjuntivite (1,1%), obstrução de vasos retinianos (1,1%), esclerite (0,5%) e neuropatia óptica (0,5%). Foram verificadas associações estatisticamente significativas entre a presença de manifestações oculares e a gravidade da doença, de acordo com o IADC ($p=0,010$), e uso pregresso de corticoides ($p=0,005$). Verificou-se associação estatisticamente significativa entre a presença de catarata e o uso pregresso de corticoides ($p<0,001$). **DISCUSSÃO:** A incidência das manifestações oculares nas DII é muito variável, dependendo da população estudada. Assim como outras manifestações extraintestinais, o envolvimento ocular pode aparecer antes ou depois do diagnóstico de DII. **CONCLUSÃO:** Os portadores de DII do hospital universitário apresentaram a mesma prevalência quanto ao sexo e o tipo da DII, se DC ou RCU. As manifestações oculares apresentaram a mesma prevalência na DC e RCU. A manifestação ocular mais comum foi a catarata decorrente do uso do corticoide.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais. Doença de Crohn. Colite Ulcerativa. Manifestações Oculares.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Inflammatory bowel diseases (IBD) are inflammatory diseases, usually chronic, that affect the gastrointestinal tract of complex etiopathogenesis and present systemic manifestations. In addition to the intestinal manifestations resulting from the disease itself, systemic manifestations called extraintestinal manifestations (EIM) may occur. The most common ocular EIM are episcleritis and uveitis, in addition to scleritis and keratopathy. **OBJECTIVE:** To evaluate ocular manifestations in patients with inflammatory bowel diseases. **METHODOLOGY:** An analytical cross-sectional study, developed with a convenience sample of patients with IBD treated at the university hospital of the UFPI and submitted to ophthalmologic evaluation. Sociodemographic variables, inflammatory bowel disease characteristics, use of corticosteroids, current treatment, non-ocular extraintestinal manifestations and extraintestinal ocular manifestations were collected. The Disease Activity Index (Mayo Clinic Index - DAI) for ulcerative colitis (UC) and Crohn's Disease Activity Index (CDAI) for Crohn's disease (CD) was used to classify the disease severity. Univariate and bivariate statistics were calculated. Student's t-test, Pearson chi-square test and Fisher's exact test (95% confidence) were performed. The study was approved by the Ethics Committee of the institution. **RESULTS:** One hundred and eighty-eight patients were included, 97 (51.6%) with UC and 91 (48.4%) with DC. The mean age of patients with inflammatory bowel disease was 46.1 years (18.0-81.9, SD = \pm 13.9) and median (\pm IIQ) 47.2 (\pm 20.3). Ocular manifestations were distributed equally in CD patients (8.0%) and UC (8.0%). The most frequent ocular manifestation was cataract (6.4%), followed by uveitis (2.7%), blepharitis (2.7%), episcleritis (2.1%), glaucoma (1.1%), conjunctivitis 1.1%), obstruction of retinal vessels (1.1%), scleritis (0.5%) and optic neuropathy (0.5%). There were statistically significant associations between the presence of ocular manifestations and the severity of the disease, according to the CDAI ($p=0.010$), and previous use of corticosteroids ($p=0.005$). There was a statistically significant association between the presence of cataract and the use of corticosteroids ($p<0.001$). **DISCUSSION:** The incidence of ocular manifestations in IBD is very variable, depending on the population studied. As with other extraintestinal manifestations, ocular involvement may appear before or after the diagnosis of IBD. **CONCLUSION:** IIB patients at the university hospital had the same prevalence in categories of sex and type of IBD, whether CD or UC. Ocular manifestations presented the same prevalence in CD and UC. The most common ocular manifestation was the cataract due to corticosteroids.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases. Crohn Disease. Ulcerative Colitis. Eye Manifestations.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Procedimentos da operacionalização do estudo. Teresina, PI, Brasil, 2018 32
- Figura 2 - Manifestações oculares registradas na avaliação dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018 40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018	35
Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018	36
Tabela 3 - Relações entre as características sociodemográficas e clínicas e a presença de manifestações oculares nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018	38
Tabela 4 - Manifestações oculares apresentadas pelos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018	40
Tabela 5 - Associação entre uso de corticoides e a presença de catarata nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018	41

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Medicamentos do tratamento atual dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018 37
- Gráfico 2 - Manifestações extraintestinais não oculares apresentadas pelos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018 37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APC	Células apresentadoras de antígenos
CAPP-HU	Comissão de Avaliação de Projetos e Pesquisa do hospital universitário
CEP-UFPI	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí
CNS/MS	Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças inflamatórias intestinais
DP	Desvio padrão
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HU-UFPI	Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí
IAD	Índice de Atividade da Doença
IADC	Índice de Atividade da Doença de Crohn
IC	Intervalo de confiança
IgA	Imunoglobulina A
IIQ	Intervalo interquartil
MEI	Manifestações extraintestinais
RCU	Retocolite ulcerativa
RP	Razão de Prevalência
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TCUD	Termo de Compromisso para Utilização de Dados
TGI	Trato gastrointestinal
TNFα	Fator de necrose tumoral <i>alfa</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	JUSTIFICATIVA	17
3	OBJETIVOS	18
3.1	Objetivo geral	18
3.2	Objetivos específicos	18
4	REFERENCIAL TEMÁTICO	19
4.1	Definições e epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais	19
4.2	Fisiopatologia das doenças inflamatórias intestinais	20
4.3	Manifestações clínicas, classificações e tratamento das doenças inflamatórias intestinais	22
4.4	Manifestações extraintestinais das doenças inflamatórias intestinais	23
4.5	Acometimento ocular das doenças inflamatórias intestinais	25
5	METODOLOGIA	29
5.1	Delineamento do estudo	29
5.2	Local e período do estudo	29
5.3	População e amostra	30
5.4	Instrumento de coleta de dados	30
5.5	Operacionalização do estudo	31
5.6	Procedimentos para análise dos dados	33
5.7	Aspectos éticos e legais	33
6	RESULTADOS	35
7	DISCUSSÃO	42
8	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	APÊNDICES	58
	ANEXOS	63

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) compreendem enfermidades inflamatórias, crônicas, do trato gastrointestinal (TGI), podendo haver manifestações sistêmicas e acometimento de órgãos extraintestinais. A etiopatogenia dessas doenças é complexa, incluindo predisposição genética, alterações individuais da imunidade inata e adquirida, alteração duradoura da microbiota intestinal e gatilhos ambientais (TRONCOSO et al., 2017).

Essas doenças incluem, principalmente, a doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), as quais possuem incidência e prevalência que variam intensamente de acordo com a localização geográfica e a etnia. As manifestações oculares em portadores de DII variam de um simples desconforto visual a casos graves, atingindo a perda da visão e até do próprio globo ocular, o que leva a uma mutilação e prejudica a autoestima e a qualidade de vida (RUMELT, 2016; TRONCOSO et al., 2017).

Revisão sistemática estimou a incidência e prevalência global de DII e a mudança temporal da doença. Foram identificadas maiores taxas de prevalência no continente europeu, atingindo 505/100.000 habitantes para RCU na Noruega e 322/100.000 habitantes para DC na Alemanha. Taxas elevadas também foram encontradas na América do Norte, atingindo 286/100.000 para RCU nos Estados Unidos da América e 319/100.000 indivíduos para DC no Canadá. Nesse estudo, ficou evidente que a incidência das DII vem aumentando em países recém-industrializados na África, Ásia e América do Sul. No Brasil, foi verificada uma mudança percentual anual de +6,44% para casos de DC e +15,76% para casos de RCU (NG et al., 2017).

As DII ocorrem, na maioria das vezes, entre a segunda e quarta década de vida, principal fase produtiva das pessoas, com um segundo pico entre os 60 e 80 anos. A etiologia e a patogênese dessas doenças ainda não estão totalmente compreendidas e é amplamente aceito o envolvimento de fatores genéticos e ambientais, especialmente em contexto de estilo de vida ocidentalizado. Dentre os fatores ambientais associados, destacam-se tabagismo, condição de higiene, microrganismos, apendicectomia, medicação, nutrição e estresse. Contudo, o mecanismo específico subjacente ainda é pouco compreendido e mais fatores de risco vêm sendo identificados em pesquisas (YE et al., 2015).

Além das manifestações intestinais decorrentes do envolvimento da própria doença no TGI, podem ocorrer manifestações extraintestinais (MEI) e outras manifestações sistêmicas, como febre, astenia, perda de peso e anemia. Em geral, 10% a 50% dos pacientes com DII experimentam pelo menos uma MEI, a depender da fase da doença. Assim, as MEI podem se apresentar antes do diagnóstico de DII, concomitantemente com o início do quadro clínico intestinal ou nos episódios de recorrência de atividade da doença, bem como em fase quiescente de atividade de doença no TGI. Essas manifestações afetam negativamente a qualidade de vida dos indivíduos e algumas, como colangite esclerosante primária ou tromboembolismo venoso, podem representar risco mais grave à saúde dos pacientes (HARBORD et al., 2016).

Os principais sítios de apresentação de MEI nas DII são pele, mucosa oral, olhos e os sistemas hepatobiliar e musculoesquelético. Diferentes tipos de manifestações oculares podem preceder, ocorrer simultaneamente ou acompanhar o envolvimento intestinal. A incidência de doenças oculares varia de 4% a 10%, de maneira geral, ocorrendo mais comumente na DC (MADY; GROVER; BUTRUS, 2015).

As manifestações oculares são classificadas em: (a) primárias, que estão associadas temporalmente a exacerbações da DII e apresentam resolução com o tratamento sistêmico da inflamação intestinal coincidente, dentre as quais destacam-se ceratopatia, episclerite e esclerite; (b) secundárias, que derivam de manifestações primárias, a exemplo da formação de catarata decorrente de tratamento com corticosteroides, escleromalácia por esclerite e olho seco devido a hipovitaminose A após ressecção intestinal; e, (c) coincidentes, que ocorrem comumente na população e não podem ser correlacionadas apenas com a DII, como conjuntivite, erosões recorrentes da córnea e úlcera da córnea (MADY; GROVER; BUTRUS, 2015).

O tratamento da inflamação ocular associada às DII pode variar de corticosteroides tópicos a imunossuppressores, como azatioprina ou metotrexato. Para doença ocular refratária a esses medicamentos, pode haver resposta favorável com uso de inibidores de fatores de necrose tumoral *alfa* (TNF α) (TRONCOSO et al., 2017).

A acelerada incidência e a alta prevalência das DII em países em desenvolvimento implicam em números crescentes de manifestações extraintestinais relacionadas e reforçam a importância do desenvolvimento de estudos nesta área.

Deve-se enfatizar, em especial, que o conhecimento adquirido a respeito dessas manifestações possibilitarão incrementos de dados na literatura que poderão ser utilizados para ulterior prevenção das mesmas e inovação nos sistemas de cuidados de saúde, com vistas ao gerenciamento destas doenças complexas e dispendiosas para os sistemas de saúde (NG et al., 2017).

2 JUSTIFICATIVA

Este estudo tem como propósito investigar as manifestações oculares em pacientes com doenças inflamatórias intestinais em uma coorte de pacientes que fazem acompanhamento regular em um centro terciário de atenção, no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). Pretende-se responder à questão: “Como se apresentam as manifestações oculares em pacientes com doenças inflamatórias intestinais?”.

Considerando que algumas manifestações oculares nas doenças inflamatórias intestinais podem levar ao comprometimento da acuidade visual, cegueira ou até mesmo à perda do olho se não tratadas convenientemente, é pertinente determinar a incidência dessas afecções, com o intuito de alertar os médicos envolvidos no manejo dos pacientes quanto ao diagnóstico precoce, tratamento oportuno e, conseqüentemente, prevenção de morbidades relacionadas à visão dos portadores dessas enfermidades.

No estado do Piauí, ainda não existe estudo a respeito das manifestações oculares em pacientes com DII. Diante disso, o presente estudo propiciará maior conhecimento a respeito dessas manifestações oculares e aplicabilidade de gerar no futuro um protocolo para atendimentos oftalmológicos em pacientes portadores de DII atendidos no HU-UFPI.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar as manifestações oculares em pacientes com doenças inflamatórias intestinais no HU-UFPI.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os aspectos sociodemográficos e clínicos dos pacientes com DII.
- Diagnosticar os tipos de manifestações oculares presentes neste grupo de pacientes.
- Analisar a apresentação de manifestações oculares de acordo com a fase de atividade ou quiescência de doença.
- Relacionar o uso de medicamentos e a apresentação de manifestações oculares nos pacientes estudados.

4 REFERENCIAL TEMÁTICO

4.1 Definições e epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais

Doenças inflamatórias intestinais compreendem distúrbios gastrointestinais crônicos. São de etiologia multifatorial e manifestam-se clinicamente com episódios de ataques agudos e recorrentes de diarreia, dor abdominal, sangramento retal, perda de peso e febre (MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015). Compreendem enfermidades inflamatórias, crônicas, do trato gastrointestinal, podendo haver manifestações sistêmicas e acometimento de órgãos extraintestinais (TRONCOSO et al., 2017).

Apesar da etiopatogenia das DII ser pouco clara, acredita-se que seja um resultado da desregulação imunológica do TGI como resultado de uma interação complexa entre fatores ambientais e microrganismos em um hospedeiro geneticamente suscetível (CLARKE; CHINTANABOINA, 2018). São consideradas doenças novas, pois surgiram apenas nos últimos 150 anos, especialmente na Ásia, onde casos somente foram registrados nas últimas décadas (HODSON, 2016).

A prevalência de DII varia de acordo com a região geográfica, mostrando um gradiente acentuado em países industrializados em relação aos em desenvolvimento, bem como quando comparadas áreas urbanas e rurais (TONTINI et al., 2015). A incidência e prevalência das DII são maiores em países com grande desenvolvimento econômico, especialmente no norte da Europa Ocidental, Canadá, Estados Unidos da América, Austrália e Nova Zelândia (PARENTE et al., 2015).

Incidência e prevalência das DII são altamente variáveis, dependendo da população estudada, com uma prevalência global estimada de 146,9 casos/100.000 habitantes. As DII têm mostrado progressivo aumento em países recém industrializados da Ásia, América do Sul e Oriente Médio. A mais alta prevalência no mundo é encontrada na Europa, com 322 e 505 casos por 100.000 habitantes para DC e RCU, respectivamente (TRONCOSO et al., 2017).

No Brasil, Victoria, Sassak e Nunes (2009) encontraram uma prevalência de 22,61 por 100.000 habitantes em São Paulo, estado da região sudeste e mais industrializado do país. Parente et al. (2015) estimaram uma prevalência de 12,8 por 100.000 habitantes no Piauí, estado do nordeste, região mais pobre do país. Os dados expressam a variável distribuição de casos no Brasil.

4.2 Fisiopatologia das doenças inflamatórias intestinais

A etiopatogenia das DII é complexa, incluindo predisposição genética, alterações individuais da imunidade inata e adquirida, alteração duradoura da microbiota intestinal e gatilhos ambientais (TRONCOSO et al., 2017). Sua etiopatogenia ainda não foi bem esclarecida, sendo relacionada à interação entre a presença de bactérias comensais/patogênicas no trato gastrointestinal, a competência do sistema imunológico e a predisposição genética do indivíduo (JIN, 2014).

No que se refere aos aspectos genéticos discutidos na literatura, o polimorfismo genético não apenas determina a suscetibilidade do desenvolvimento de DC ou RCU, mas também o fenótipo da doença, incluindo as características extraintestinais. Análises do genoma de portadores de DII demonstraram que regiões em diferentes cromossomos podem estar envolvidas na predisposição à doença e, dessa forma, DC e RCU apresentam-se de forma poligênica. As regiões descritas encontram-se nos cromossomos 16, 12, 6, 14, 5, 19, 1 e 3 (MCCOLE, 2014).

Estudos epidemiológicos que destacam as diferenças na incidência da doença entre os grupos étnicos emprestam credibilidade a uma base genética para a doença. Como exemplo, a DII tende a ocorrer mais frequentemente em países europeus e nos Estados Unidos da América, países asiáticos e do Oriente Médio. Observou-se maior ocorrência dentro das famílias, apoiando ainda mais a teoria que a genética pode desempenhar um papel importante na sua patogênese (MADY; GROVER; BUTRUS, 2015).

Em contrapartida, a integridade da mucosa intestinal é mantida por diversos fatores, incluindo as células epiteliais, células secretoras de muco, células Paneth produtoras de peptídeos antimicrobianos, plasmócitos secretores de imunoglobulina A (IgA) e tecido linfoide associado à mucosa. As células dendríticas intestinais são revestidas por receptores de membrana específicos capazes de distinguir entre bactérias comensais e invasoras, orientando sua destruição, além de ativar ou silenciar as células T. As células apresentadoras de antígenos (APC) e células B da mucosa controlam a resposta imune adaptativa e o equilíbrio das células T *naïve* (do inglês, virgens), seja na diferenciação em células T efetoras (Th1, Th2 ou Th17), necessárias para eliminar um patógeno, ou células T reguladoras (Treg ou Th3) para estabelecer a homeostasia imunológica (GOMES, 2014).

Qualquer via com predisposição genética ou mecanismo estressante relacionado ao meio ambiente que leve à depleção do muco pode ocasionar uma maior exposição da mucosa intestinal aos patógenos. Isto pode gerar uma inflamação intestinal crônica aumentada, que reconhecidamente apresenta um papel importante na patogênese das DII, particularmente na DC. Os principais componentes das junções aderentes (do inglês, *adherens junctions*) e junções firmes (*tight junctions*) no epitélio intestinal que potencialmente desempenham um papel na patogênese das DII, especialmente na RCU, incluem a E-caderina codificada por *Cadherin-1* (CDH1), precursor *laminin subunit beta-1* (LAMB1, uma laminina) e *G Protein Subunit Alpha 12* (GNA12, codificada por GTPase) (CLARKE; CHINTANABOINA, 2018).

Células Paneth também secretam *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2* (NOD2), que é codificado por um gene fortemente associado com DC. Este foi o primeiro gene a ser identificado para conferir risco para o desenvolvimento de DC. Mutações nos genes *autophagy-related protein 16-1* (ATG16L1) e *immunity related GTPase M* (IRGM), envolvidos na autofagia, têm mostrado associações com DC. Citocinas são produzidas em níveis aumentados na lâmina própria por células mieloides com fenótipo inflamatório nos pacientes com DII. Qualquer resposta anormal de células T com superprodução de citocinas e quimiocinas pelos subconjuntos de células T ativadas pode levar à inflamação intestinal crônica. Interleucinas IL-21 e IL-2, que são produzidos pelo Th17, são identificados em altas concentrações na mucosa inflamada dos pacientes com DII (CLARKE; CHINTANABOINA, 2018).

São considerados fatores de risco para DII o tabagismo, dietas, situação social e geográfica, estresse, flora entérica, alterações na permeabilidade intestinal, apendicectomia, contracepção oral e utilização de anti-inflamatórios não esteroidais. A presença de elevada concentração de *Escherichia coli* na microbiota intestinal é considerada fator correlacionado à ocorrência de DII (BELÉM; ODA, 2014).

Estresse também pode ter um papel na patogênese das DII. Tem sido proposto que o estresse pode iniciar ou reativar a inflamação gastrointestinal, levando à deterioração dos sintomas clínicos. Vias neurais do hipotálamo para o sistema nervoso simpático e parassimpático são ativadas pelo estresse (YE et al., 2015).

4.3 Manifestações clínicas, classificações e tratamento das doenças inflamatórias intestinais

As DII apresentam-se principalmente como doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa, as quais são doenças crônicas recorrentes, caracterizadas por dor abdominal, febre, sangramento retal, diarreia e graves perdas de peso, além de serem fator de risco para o câncer colorretal (BELÉM; ODA, 2014).

Na DC, as lesões comprometem todas as camadas, da mucosa à serosa. Apesar de haver envolvimento comumente restrito à porção final do intestino delgado e ao cólon, podem afetar qualquer parte do trato gastrointestinal. As lesões são do tipo “descontínuas”, com duas áreas afetadas separadas por uma porção de intestino normal. As lesões acometem o íleo e o ceco em 50% dos casos, o intestino delgado em 15%, o cólon em 20%, região anorretal em 15% e, ocasionalmente, o duodeno e o estômago (TONTINI et al., 2015).

Em sua fase inicial, a DC compromete o intestino com hipertrofia da mucosa e submucosa, o que gera perda das pregas transversais normais e o surgimento de pequenas ulcerações hemorrágicas que, ao longo do tempo, se tornam fissuras. Na fase crônica da doença, a mucosa intestinal apresenta um padrão em pedra de calçamento, resultante de uma combinação de edema da submucosa e úlceras fissuradas interconectantes. Apesar disso, a doença não é contínua e áreas saudáveis do intestino podem estar presentes entre os segmentos comprometidos (CAMBUI et al., 2015).

A doença de Crohn tem sido dividida em subtipos ou fenótipos: inflamatório, obstrutivo e fistulizante ou penetrante. As manifestações clínicas são bastante variadas e dependem do fenótipo, da localização e da extensão da doença (FEUERSTEIN; CHEIFETZ, 2017). O tratamento da DC depende da severidade da doença, localização, do subtipo do fenótipo (inflamatório, obstrutivo e fistulizante ou penetrante) e o risco agressivo da doença. Os fatores de risco da atividade agressiva da DC incluem idade inferior a 30 anos no momento do diagnóstico da doença, envolvimento anatômico extenso, doença perianal, úlceras profundas, cirurgias prévias e doença estenosante e ou fistulizante.

Na retocolite ulcerativa, a inflamação é difusa e inespecífica, confinada à mucosa e submucosa da parede do TGI, restrita ao cólon e reto, sendo a transição entre tecido acometido e tecido normal nítida e bem demarcada. O comprometimento

é contínuo e pode causar desde erosões na mucosa, nas formas leves da doença, até úlceras e comprometimento da camada muscular nas formas mais graves, com presença de pólipos e pseudopólipos inflamatórios em todas as formas da doença (MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015; ASSCHE et al., 2013).

A RCU pode ser classificada pelo fenótipo da doença: proctite ulcerativa, colite ulcerativa do lado esquerdo e colite ulcerativa extensa ou pancolite (ALHARBI et al., 2014). A característica mais marcante é a presença de sangue e muco misturado com fezes (BELÉM; ODA, 2014).

Os principais medicamentos usados nas DII são: (a) 5-aminosalicilatos, como mesalazina e sulfassalazina; (b) antibióticos, geralmente ciprofloxacino e metronidazol; (c) corticosteroides, como prednisona, budesonide e metilprednisolona; (d) imunossupressores, que são a azatioprina, mercaptopurina e metotrexato; e (e) agentes biológicos ou anti-TNF, como infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol (BELÉM; ODA, 2014; FEUERSTEIN; CHEIFETZ, 2017).

Pacientes com DC e RCU concomitantemente experimentam crises da doença, apesar da terapia de manutenção com esses agentes, utilizados isoladamente como monoterapia ou em combinação. Embora essas crises tenham sido tratadas com cursos curtos de corticosteroides, 20% a 40% dos pacientes parecem tornar-se dependentes de corticosteroides para manter a remissão da doença ou desenvolver resistência a esse grupo de medicamentos. Portanto, o uso prolongado de corticosteroides não é desejável, para evitar complicações graves (AHLUWALIA, 2012).

4.4 Manifestações extraintestinais das doenças inflamatórias intestinais

As DII podem ser consideradas doenças sistêmicas, uma vez que são frequentemente associadas a manifestações extraintestinais e outros distúrbios autoimunes, que são relatados em 6% a 47% dos pacientes, diagnosticadas antes, simultaneamente ou após o diagnóstico das DII. Cerca de 25% são acometidos com mais de uma manifestação, o que potencialmente prejudica a qualidade de vida do paciente e seu quadro de saúde de modo geral (VAVRICKA et al., 2015).

A abrangência dessas manifestações é variável e pode envolver praticamente todos os sistemas. A presença de uma delas confere alta probabilidade de desenvolvimento de outra, ocorrendo em qualquer período durante o curso clínico das

doenças inflamatórias intestinais. Baseado na atividade da DII, podem ser classificadas em três grupos: o primeiro tem relação direta com a atividade da DII, inclui artrite pauciarticular, úlceras aftosas, eritema nodoso e episclerite; o segundo tem curso independente da atividade da DII, que reflete maior suscetibilidade para autoimunidade, inclui espondilite anquilosante e uveítes; o terceiro pode ou não se relacionar com a atividade da DII, como pioderma gangrenoso e provavelmente colangite esclerosante primária (TRIKUDANATHAN; VENKATESH; NAVANEETHAN, 2012).

A variedade de MEI e sua relação com a gravidade e estado inflamatório da doença têm grande impacto na morbidade e mortalidade dos pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais. Essas condições requerem tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos precoces, a fim de melhorar a qualidade de vida destes pacientes (FONSECA; FERREIRA; RODRIGUES, 2016).

Praticamente todos os sistemas podem ser envolvidos. Entretanto, olhos, pele, articulações, rins, fígado, trato biliar e sistema vascular compreendem os locais mais comuns de envolvimento das manifestações sistêmicas nas DII, o que depende de diferentes mecanismos. O aparecimento de uma MEI tende a aumentar a chance de desenvolvimento de outras manifestações (LEVINE; BURAKOFF, 2011).

As mais comuns são as manifestações articulares que podem ser divididas em dois grupos: as que afetam o esqueleto periférico e as que comprometem o esqueleto axial. As manifestações dermatológicas compreendem um grande espectro, o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso são os mais frequentes. Lesões como psoríase, estomatite aftosa oral, epidermólise bolhosa, doença de Crohn metastática e Síndrome de Sweet podem aparecer, exigindo avaliação dermatológica pra confirmação (FONSECA; FERREIRA; RODRIGUES, 2016).

A fisiopatologia do acometimento de órgãos extraintestinais nas DII ainda não está completamente compreendida, porém, provavelmente é mediada pela natureza inflamatória da doença. Os diversos mecanismos propostos incluem circulação de complexos antígeno-anticorpo ou produção de anticorpos contra antígenos celulares compartilhados pelo cólon e órgãos extraintestinais. Inflamação causando lesão para o epitélio da mucosa intestinal pode permitir que proteínas ou microrganismos passem através da barreira intestinal e causem uma reação do tecido linfoide. Isto, por sua vez, resulta em produção de anticorpos ou complexos antígeno-anticorpo que circulam e causam manifestação sistêmica (MADY; GROVER; BUTRUS, 2015).

As manifestações extraintestinais são causadas principalmente pela própria doença e incluem condições como a má absorção com consequente deficiência de micronutrientes, osteoporose, neuropatias periféricas, cálculos renais, cálculos biliares e efeitos colaterais relacionados à medicação para DII (VAVRICKA et al., 2015).

O fator genético exerce forte influência nas manifestações extraintestinais, bem como fatores autoimunes. Vários genótipos *human leukocyte antigen* (HLA) são relatados para aumentar a suscetibilidade para distintas manifestações extraintestinais. Por exemplo, o HLA-B8/DR3 é associado a um alto risco de colangite esclerosante primária na RCU, o HLA-DRB1*0103 de manifestações das articulações, o HLA-B*27 da pele e HLA-B*58 nos olhos (OTT; SCHÖLMERICH, 2013).

4.5 Acometimento ocular das doenças inflamatórias intestinais

O sistema ocular pode ser afetado por diversas doenças sistêmicas, incluindo DII. O primeiro relatório de envolvimento ocular em DII foi descrito por Crohn em 1925, que sugeriu que dois pacientes por ele tratados provavelmente sofriam de ceratomalácia e xeroftalmia (BARREIRA et al., 2012; CROHN, 1925). Manifestações oculares nas DII frequentemente coexistem com outras manifestações extracolônicas, especialmente artrites e eritema nodoso. Esta associação pode estar relacionada à similaridade da microvasculatura da sinóvia e a úvea. Evidências também confirmam o papel de uma proteína epitelial específica do cólon que reage de forma cruzada com os olhos, articulações, pele e trato biliar (FINE et al., 2017; LEVINE; BURAKOFF, 2011).

A frequência de ocorrência de manifestações oculares varia de acordo com os estudos. Levine e Burakoff (2011) apresentaram uma variação de 3,5% a 11,8% na ocorrência de manifestações oculares em pacientes com DII. Na amostra, em até 68% dos pacientes com manifestações oculares identificaram, ainda, pelo menos uma segunda manifestação extraintestinal. Segundo Harbord et al. (2016), a maioria das manifestações oculares aparecem após o diagnóstico de DII, embora em alguns pacientes possam preceder a inflamação intestinal. Na maioria dos casos, as complicações oculares estão associadas à DII ativa, parecem ser independentes da extensão da inflamação intestinal e frequentemente ocorrem nos anos iniciais da DII.

A associação entre a área afetada do trato gastrointestinal e a inflamação ocular não é bem estabelecida. Entretanto, foi demonstrado que há uma tendência para essa ocorrência em pacientes com DC, principalmente com colite e ileocolite, e nos pacientes de RCU com pancolite (TRONCOSO et al., 2017). Estudo retrospectivo em pacientes italianos com DII, demonstrou associação significativa entre MEI ocular e DC (ZIPPI et al., 2014).

As MEI oculares mais comuns são episclerite (2% a 5%) e uveíte (0,5% a 3,5%), além de esclerite e ceratopatia. A episclerite é a inflamação da episclera, a parte anterior da esclera, camada diretamente abaixo da conjuntiva, rica em vasos. Ocorre em até 29% dos pacientes com manifestações oculares nas DII e está intimamente relacionada com a atividade da doença, portanto, tem sido utilizada como indicador de uma doença intestinal ativa (ANJU; PUSHPA; ASHWINI, 2017; TRONCOSO et al., 2017).

O início da episclerite geralmente é agudo, tem como principal característica a hiperemia ocular que persiste por 24 a 72 horas, com resolução espontânea de uma a duas semanas na maioria dos casos. Porém, alguns pacientes queixam-se de desconforto ocular, lacrimejamento, fotofobia e dor de baixa intensidade. Pode acometer um ou os dois olhos e não há comprometimento da visão (ANJU; PUSHPA; ASHWINI, 2017).

Outra manifestação, a esclerite, compreende a inflamação da esclera, camada mais externa do olho. Tem uma incidência de 18% das manifestações oculares e 2% dos pacientes com esclerite têm DII. Geralmente, o início é gradual, podendo estender-se por vários dias, dor intensa que pode piorar à noite e irradiada para outros locais da cabeça do lado afetado e o olho é sensível ao toque (GRINMAN, 2012).

A inflamação é grave, pois alguns casos apresentam alterações em outras estruturas do olho que podem evoluir com diminuição da acuidade visual podendo, em casos extremos, levar à cegueira. A esclera assume uma coloração violácea com vasos tortuosos e aderidos a ela. A hiperemia conjuntival persiste com o teste de instilar 1 gota de fenilefrina a 10%. Recorrências são comuns e podem resultar em escleromalácia, apesar de o prognóstico permanecer bom, havendo o controle da DII (HARBORD et al., 2016).

Uveíte, a inflamação da úvea, que é a camada média ou vascular do globo ocular, anteriormente à íris e corpo ciliar (irite) e, posteriormente, o vítreo (vitrite), coroide e retina. Frequentemente, apresenta-se bilateralmente, mais comum em

mulheres e pode não ser paralela à atividade da doença. O tipo de uveíte mais comum nas DII é uma uveíte anterior aguda, recorrente, não granulomatosa que acomete 10%; e 30% uma pan uveíte, e dois terços destas têm vasculite retiniana. Relata-se que 2% a 17% dos pacientes com uveíte têm DII (BARREIRA et al., 2012).

A uveíte está fortemente relacionada com anormalidades nas articulações sacroilíacas, artrites e HLA-B27 positiva. O paciente apresenta hiperemia conjuntival, dor ocular, baixa visual e na lâmpada de fenda podemos encontrar flare no aquoso, precipitados na face posterior da córnea, sinéquias posteriores, que compreendem a aderência da íris ao cristalino. A uveíte é uma entidade grave que, caso não tratada convenientemente, pode ocasionar alterações nas estruturas intraoculares com diminuição da acuidade visual e, às vezes, cegueira (CALVO; PABLO, 2013).

O envolvimento corneano é raro nas DII, porém, se ocorrer o paciente apresentará dor no olho, sensação de corpo estranho, irritação e, ocasionalmente, visão diminuída. Se ocorrer de forma isolada, não haverá vermelhidão do olho ou alterações pupilares. Contudo, infiltrados corneanos podem ser complicações de uma esclerite ou episclerite. Afinamento da periferia da córnea pode acontecer, causando uma baixa visual pelo astigmatismo progressivo ou até perfuração ocular (MADY; GROVER; BUTRUS, 2015).

Conjuntivite recorrente não específica com reação folicular pode ser encontrada em pacientes com DII. Tais pacientes queixam-se de olhos irritados, vermelhos, geralmente associados com sintomas intestinais. Uma conjuntivite granulomatosa, caracterizada por moderada injeção conjuntival com nódulos gelatinosos conjuntivais perilímbicos e infiltrados corneanos no estroma superficial, tem sido descrita (LEE et al., 2017; RUMELT, 2016).

A incidência geral do segmento posterior do olho nas DII é baixa, com menos de 1%, mas uma séria perda visual pode resultar de uma vitreíte, isquemia da retina com vasculite, oclusão de artérias e veia ou ramos da retina, edema macular, descolamento seroso da retina, hemorragia macular. A neurite retrobulbar, por outro lado, é o tipo mais comum de neuropatia óptica encontrada nas DII. Neurite retrobulbar, papilite e neuroretinite são descritas nas DII e podem ser associadas com irite, vitreíte, vasculite retiniana e coroidite (KATSANOS et al., 2013).

Blefarite compreende uma inflamação das pálpebras. A mais comum é a blefarite seborreica e caracteriza-se pela presença de crostas gordurosas nos cílios e pálpebra, e está associada a uma dermatite seborreica em 95% dos casos. A blefarite

por *Demodex* é caracterizada por depósitos secretados recobrando a base dos cílios. Os pacientes podem queixar-se de irritação ocular, sensação de queimação, secura ou ataques de secura, cansaço e tensão ocular. A blefarite pode ser acompanhada de conjuntivite (isto é, blefaroconjuntivite) e, neste caso, as margens das pálpebras apresentam sinais idênticos para blefarite, mas a conjuntiva também encontra-se inflamada (RUMELT, 2016).

Pacientes com uveíte, esclerite e outro segmento anterior, a inflamação geralmente responde aos esteroides (tópicos, periocular ou sistêmicos). Em alguns casos, a inflamação é resistente aos esteroides, assim outros medicamentos imunossupressores devem ser utilizados. Pacientes com uveíte e HLA-B27 positiva geralmente têm uma doença mais grave, menos responsiva para esteroides. A avaliação do olho deve ser componente de rotina no atendimento de pacientes com DII (CALVO; PABLO, 2013).

Manifestações oftalmológicas secundárias, como catarata induzida por esteroides, glaucoma ou escleromalácia, podem ocorrer. A associação entre administração de corticoide sistêmico e o desenvolvimento de catarata subcapsular posterior é bem documentado. Este efeito colateral é importante porque os corticoides são uma das principais categorias de medicamentos usados no tratamento das DII e das manifestações oculares (LEE et al., 2017).

Sugere-se que tanto a dose cumulativa total como o tempo de uso são os elementos determinantes do aparecimento desta complicação. O desenvolvimento de cataratas no contexto do tratamento com corticoides tem várias características: (a) a localização típica subcapsular posterior; (b) podem ser bilaterais e desenvolvem-se lentamente e estabilizam-se quando se diminui a dose do corticoide; e (c) as crianças são mais suscetíveis que os adultos. O desenvolvimento da catarata depende de outros efeitos secundários dos corticoides, da dose e da duração do tratamento (BLACK et al., 2016).

5 METODOLOGIA

5.1 Delineamento do estudo

O presente estudo possui um delineamento transversal analítico. O estudo transversal pode ser de incidência ou prevalência. O primeiro investiga determinada doença em grupos de casos novos; é dinâmico, pois oscila ao decorrer do tempo e em diferentes espaços. O segundo estuda casos antigos e novos de uma nosologia num determinado local e tempo; é estático (BORDADO, 2006).

Os estudos transversais são utilizados para examinar elementos em um único momento do tempo e fornecem características importantes sobre a totalidade do processo. A abordagem analítica abrange a exploração estatística das variáveis, estendendo-se a procedimentos bivariados e multivariados para a demonstração de relacionamentos entre as características dos participantes do estudo (GRAY; GROVE; SUTHERLAND, 2016).

5.2 Local e período do estudo

O estudo foi realizado no município de Teresina, Piauí, no HU-UFPI. O hospital iniciou suas atividades ambulatoriais em novembro de 2004, quando estabeleceu-se a abertura de ambulatório específico para atendimento de pacientes com DII. A partir de novembro de 2012, foi reestruturado, com ampliação do atendimento ambulatorial, realização de exames e procedimentos, bem como internação hospitalar.

Atualmente, o HU-UFPI conta com 190 leitos ativos, sendo 175 em enfermarias e 15 em unidade de terapia intensiva. Na área acadêmica, existem 19 (dezenove) programas de residências médicas, entre elas, residência médica em Gastroenterologia, Endoscopia Digestiva e Oftalmologia, e seis residências multiprofissionais.

O HU-UFPI é considerado um dos centros de referência do norte e nordeste do Brasil em DII. O hospital universitário é também um centro de referência do Estado do Piauí na especialidade de oftalmologia. O período do estudo para realização da avaliação clínica da visão e coleta de dados ocorreu de setembro de 2017 a janeiro de 2018.

5.3 População e amostra

A população do estudo compreendeu pacientes diagnosticados com doenças inflamatórias intestinais atendidos no hospital universitário. O HU-UFPI atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e com idade a partir dos 18 anos. Compuseram a amostra os pacientes que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: ter idade igual ou superior a 18 anos, apresentar retocolite ulcerativa ou doença de Crohn e estar em tratamento regular para estas enfermidades. Foram excluídos os pacientes com diagnóstico de colite ulcerativa não classificada ou indeterminada.

Para o cálculo do tamanho mínimo da amostra, foi utilizada a fórmula para determinação com base na estimativa da proporção populacional para populações finitas:

$$n = \frac{N \cdot p \cdot (1 - p) \cdot Z^2}{p \cdot (1 - p) \cdot Z^2 + (N - 1) \cdot E^2}$$

Onde N é o tamanho da população (320), para o qual foi considerado o quantitativo de pacientes com DII atendidos no HU-UFPI no ano de 2015; p é a proporção populacional de ocorrência do evento, em que utilizou-se 22,61%, referente à prevalência de DII identificada em estudo nacional (VICTORIA; SASSAK; NUNES, 2009); Z é o ponto crítico da curva normal associado ao intervalo de confiança determinado de 95% (1,96) e E é o erro máximo de estimativa (5%). Assim, a amostra mínima necessária para o estudo era de 146 participantes.

A amostragem foi não probabilística, do tipo por conveniência. Foram incluídos no estudo todos os pacientes com DII que compareceram para atendimento no hospital universitário e atenderam aos critérios de inclusão no período de coleta de dados.

5.4 Instrumento de coleta de dados

Foi utilizado um formulário para coleta de dados nos prontuários dos pacientes, contendo características sociodemográficas (idade, sexo, cor da pele e procedência), características da doença inflamatória intestinal (doença de Crohn ou retocolite ulcerativa e respectivas gravidades, e tempo de diagnóstico), uso de corticoides, tratamento atual, manifestações extraintestinais não oculares e manifestações

extraintestinais oculares (pregressa, atual ou recidiva) (APÊNDICE A). Para classificação da gravidade da doença, utilizou-se o Índice de Atividade da Doença (IAD) para a retocolite ulcerativa e Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) para doença de Crohn.

O IAD, ou *Mayo Clinic Index*, foi desenvolvido em 1987 como um mecanismo de avaliação da atividade da retocolite ulcerativa que integra aspectos clínicos e endoscópicos: frequência das evacuações, sangramento retal, avaliação global de um médico e avaliação sigmoidoscópica. Os itens são medidos por meio de uma escala ordinal e a pontuação final varia de 0 (zero) a 12 pontos. A atividade da doença nos pacientes foi classificada em: grave (11-12 pontos), moderada (6-10 pontos), leve (3-5 pontos) e normal ou em remissão (0-2 pontos) (PEYRIN-BIROULET et al., 2016; SCHROEDER; TREMAINE; ILSTRUP, 1987; WALSH et al., 2014).

O IADC foi criado na década de 1970 e consiste no método mais utilizado para avaliar a gravidade da DC. Foi desenvolvido por meio de análise de regressão múltipla e inclui um total de oito itens referentes a parâmetros associados à doença: número de fezes líquidas, dor abdominal, bem-estar geral, complicações extraintestinais, uso de drogas antidiarreicas, massa abdominal, hematócrito e peso corporal. As pontuações variam de 0 (zero) a aproximadamente 600, de modo que pontuações mais altas correspondem a uma forma mais grave de doença. Foram utilizadas as seguintes categorias de classificação: grave ou fulminante (acima de 450), moderada a grave (220-450), leve a moderada (150-219) e em remissão (menor que 150) (BEST et al., 1976; DRETZKE et al., 2011).

5.5 Operacionalização do estudo

A figura 1 apresenta os passos conduzidos na operacionalização do estudo. Foi realizada, inicialmente, a busca ativa de indivíduos com diagnóstico de DII, independente da presença ou ausência de sintomas oculares. Os pacientes em acompanhamento ou tratamento no ambulatório ou na enfermaria de gastroenterologia do HU-UFPI com este diagnóstico foram encaminhados para o ambulatório de oftalmologia. Foram explicados os objetivos da pesquisa e, após consentimento verbal e assinatura do termo de consentimento, os pacientes foram submetidos a exames especializados. O exame oftalmológico foi realizado por um único médico oftalmologista (autor principal do estudo) e sob midríase

medicamentosa, instilando-se uma gota de tropicamida 0,5% em forma de colírio por três vezes em cada olho.

O exame oftalmológico constou de medida da acuidade visual, exame refracional, biomicroscopia, oftalmoscopia e tonometria. Quando necessário, foram solicitados outros exames complementares (retinografia, mapeamento da retina, biomicroscopia de fundus, angiofluoresceinografia, campimetria, tomografia de coerência óptica e gonioscopia). Foi feita a prescrição de óculos, quando necessário, e o tratamento e/ou encaminhamento para condução das manifestações oculares.

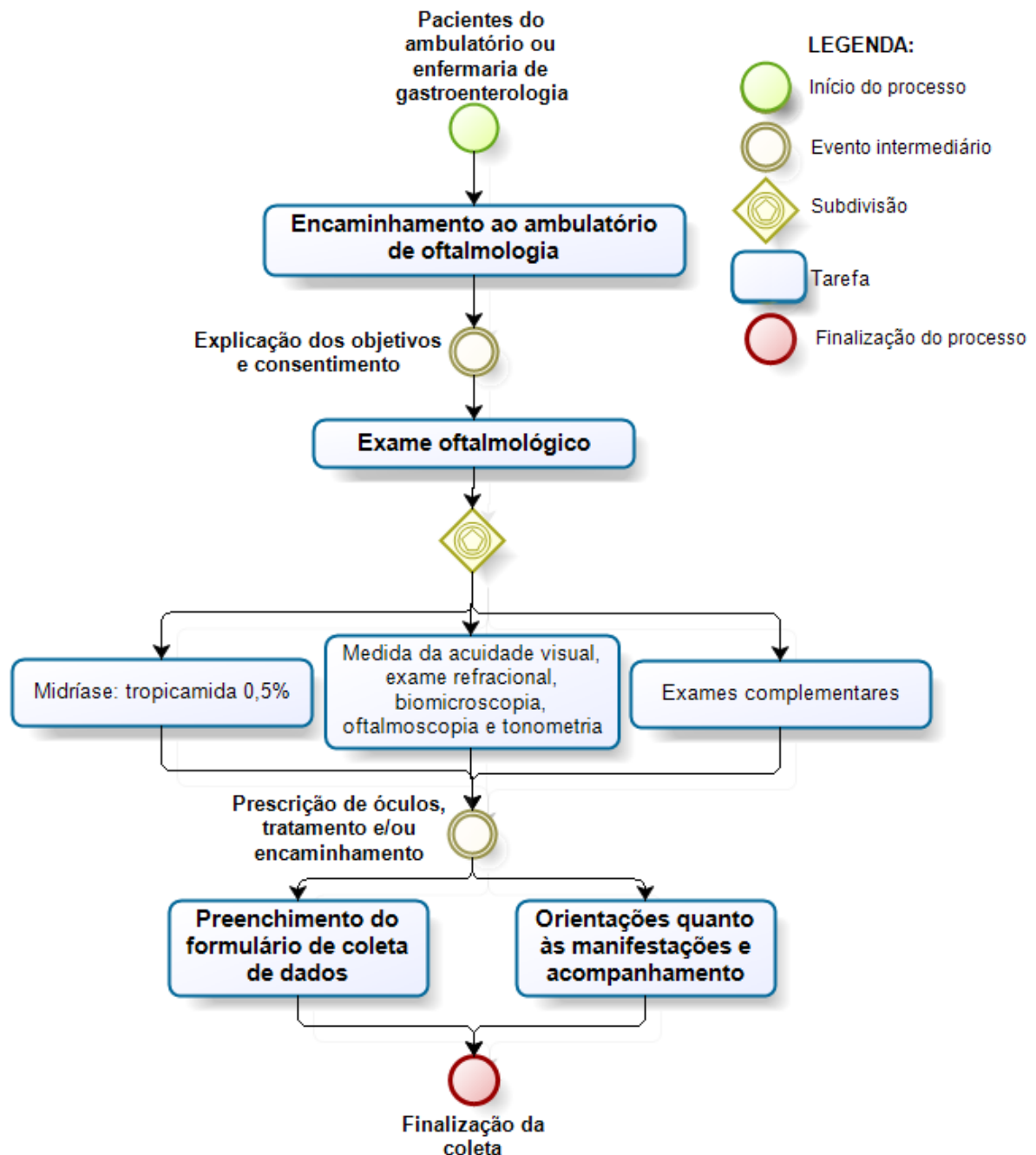


Figura 1 - Procedimentos da operacionalização do estudo. Teresina, PI, Brasil, 2018

Ao final, os pacientes foram orientados quanto a possíveis manifestações oculares das DII, realização de acompanhamento oftalmológico preventivo e, principalmente, quando do aparecimento de alguns sintomas oculares. Dados de caracterização complementares foram acessados no prontuário eletrônico de cada participante para preenchimento do formulário de coleta de dados.

5.6 Procedimentos para análise dos dados

Os dados do estudo foram inseridos em bancos de dados, com dupla entrada em planilha do *Microsoft Excel*®, a fim de validar para identificação de possíveis erros de digitação. Foram processados no *software IBM*® *SPSS*®, versão 23.0. Foram calculadas estatísticas descritivas (média e desvio padrão, mediana e intervalo interquartil, mínimos e máximos, para as variáveis quantitativas; e frequências, para as variáveis qualitativas).

Na análise inferencial, a variável dependente foi definida como a “presença de manifestação ocular”. Para as variáveis independentes quantitativas, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação da normalidade dos dados e foi realizado o Teste *t* de Student independente para comparação entre os grupos.

Para as variáveis independentes qualitativas, foi realizado o Teste Qui-Quadrado de Pearson. Quando não atendidos os pressupostos deste teste, as variáveis foram dicotomizadas para realização do Teste Exato de Fisher. A dicotomização foi realizada com base na análise dos resíduos ajustados da tabela de contingência. Para as associações significativas, foi apresentada a razão de prevalência (RP) e seu respectivo intervalo de confiança (IC). Os percentuais das tabelas de contingência foram calculados nas colunas e as variáveis foram interpretadas (comparadas) nas linhas. Todas as análises foram realizadas ao nível de significância de 5%.

5.7 Aspectos éticos e legais

O estudo foi submetido à apreciação e aprovação da Comissão de Avaliação de Projetos e Pesquisa do HU-UFPI (CAPP-HU) e, subsequentemente, autorizado pela instituição (ANEXO A). A seguir, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CEP-UFPI), sob parecer n.º 2.256.568

(ANEXO B). Foram atendidas as normatizações da resolução n.º 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CNS/MS). Os indivíduos foram incluídos no estudo após esclarecimento sobre a sua natureza, possíveis riscos e benefícios para os mesmos e para a comunidade. Todos eles assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), em duas vias (APÊNDICE B). Os pesquisadores assinaram o Termo de Compromisso para Utilização de Dados (TCUD), no Apêndice C.

O estudo apresentou como possíveis riscos: desconforto, tendo em vista a temática do estudo; cansaço, considerando o tempo de avaliação oftalmológica e preenchimento do formulário de coleta de dados. Nenhum indivíduo apresentou risco, prejuízo, desconforto ou qualquer tipo de lesão ou reação ao uso de colírios para a dilatação pupilar; apenas alguns relataram ardor ocular sem causar qualquer dano para o olho ou outro órgão.

Foi considerado benefício deste estudo a avaliação especializada dos pacientes com DII, possibilitando o diagnóstico de algumas complicações oculares pela própria DII ou em decorrência de seu tratamento. Ademais, os indivíduos participantes receberam esclarecimentos acerca de possíveis manifestações oculares das DII, desde aquelas inicialmente assintomáticas até outras com sintomas específicos, orientando-os a procurarem atendimentos preventivos anualmente e imediatamente em caso de aparecimento de alguns sintomas. Outrossim, o presente estudo poderá ser subsídio para pesquisas posteriores sobre as manifestações oculares nas DII na instituição e em outros centros de pesquisa.

6 RESULTADOS

A amostra do estudo constou de cento e oitenta e oito participantes. Os pacientes com DII foram caracterizados quanto aos aspectos sociodemográficos (tabela 1) e clínicos (tabela 2, gráficos 1 e 2). Foram verificadas relações entre as características sociodemográficas e clínicas e a presença de manifestações oculares nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (tabela 3). Os tipos de manifestação ocular foram descritos (tabela 4 e figura 2) e foi verificada, ainda, a associação entre uso de corticoides e a presença de catarata (tabela 5).

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018

Característica	M	DP	n	%
Idade	46,1	13,9		
Sexo				
Masculino			82	43,6
Feminino			106	56,4
Cor da pele				
Branca			50	26,6
Negra			12	6,4
Parda			124	65,9
Amarela			2	1,1
Procedência				
Zona rural			21	11,2
Zona urbana			167	88,8
Total			188	100,0

Legenda: M: média; DP: desvio padrão; n: número

A média (\pm DP) de idade dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais foi de 46,1 (\pm 13,9) anos, com mínima de 18,0 e máxima de 81,9 anos; a mediana (\pm IIQ) foi de 47,2 (\pm 20,3). Para os pacientes do sexo feminino, a média de idade foi 48,3 (\pm 12,7) e a mediana foi 50,0 (\pm 17,4), variando de 20,1 a 77,3 anos. Os do sexo masculino apresentaram idade de, em média, 43,3 (\pm 14,9) anos, com mínimo de 29,7 e máxima de 53,9 anos, e mediana de 41,9 (\pm 24,2). A maioria era do sexo feminino 106 (56,4%), autodeclarada de cor parda 124 (66,0%) ou branca 50 (26,6%), e procedente da zona urbana 167 (88,8%) (tabela 1).

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018

Característica	M	DP	n	%
Doença inflamatória intestinal				
Doença de Crohn			91	48,4
Retocolite Ulcerativa			97	51,6
Atividade da doença				
Ativa			49	26,1
Inativa			139	73,9
Índice de Atividade da Doença de Crohn*				
Moderada a grave			7	3,7
Leve a moderada			14	7,5
Em remissão			70	37,2
Índice de Atividade da Doença (RCU)*				
Moderada a grave			11	5,9
Leve			17	9,0
Normal ou em remissão			69	36,7
Tempo de duração da doença	8,6	6,4		
Uso pregresso de corticoides				
Sim			94	50,0
Não			94	50,0
Total			188	100,0

Legenda: RCU: retocolite ulcerativa; M: média; DP: desvio padrão; n: número; *: conforme doença inflamatória intestinal apresentada

A distribuição da frequência das DII foi muito aproximada, sendo 97 (51,6%) com RCU – sendo 28 (28,9%) em fase ativa e 69 (71,1%) em fase inativa – e 91 (48,4%) com DC – distribuídos em 21 (23,1%) em fase ativa e 70 (76,9%) em fase inativa. No sexo feminino, 56 (52,8%) apresentaram RCU e 50 (47,2%) tinham DC; dentre os pacientes do sexo masculino, 41 (50,0%) apresentaram RCU e 41 (50,0%) tinham DC.

Dentre os pacientes com RCU, 69 (36,7%) estava normal ou em remissão conforme a classificação pelo IAD. Neste grupo, 17 pacientes (9,0%) tinham doença leve e 11 pacientes (5,9%) doença moderada. No grupo de pacientes com DC, 70 (37,2%) estava em remissão, de acordo com a classificação pelo IADC. Neste grupo, 14 pacientes (7,4%) foram classificados como doença leve e 7 pacientes (3,7%) com doença moderada. O tempo médio de duração da DII desde que o diagnóstico foi firmado, foi de 8,6 (DP±6,4) anos, variando de 1 a 31 anos, e 94 (50,0%) faziam uso pregresso de corticoides (tabela 2).

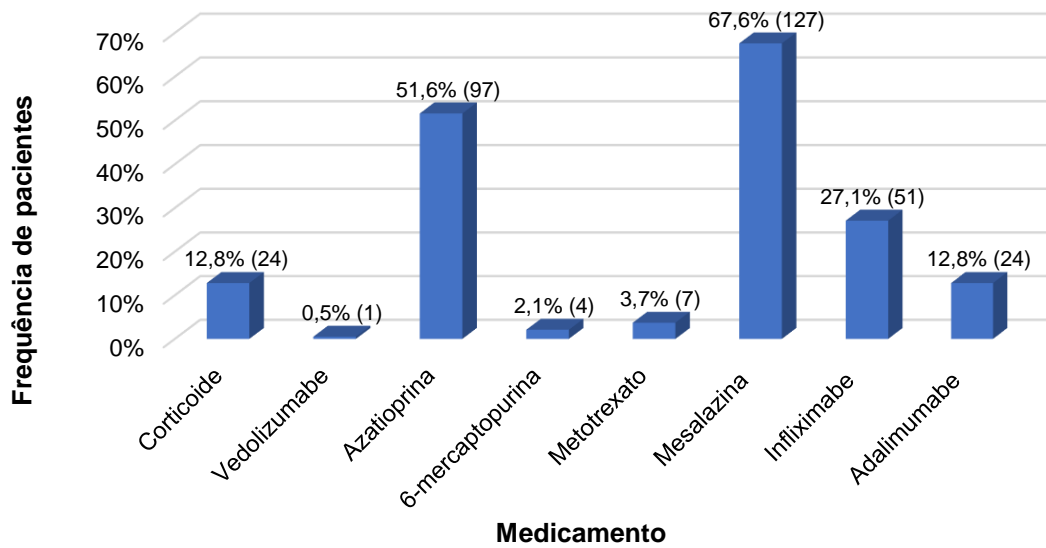


Gráfico 1 - Medicamentos do tratamento atual dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018

Os principais medicamentos utilizados para DII pelos pacientes para o tratamento contemporâneo ao exame oftalmológico foram Mesalazina em 127 (67,6%) deles, Azatioprina em 97 (51,6%) e Infliximabe em 51 (27,1%) casos. Apenas 24 (12,8%) pacientes faziam uso de corticoides, a mesma frequência [24 (12,8%)] encontrada em uso de Adalimumabe (gráfico 1).

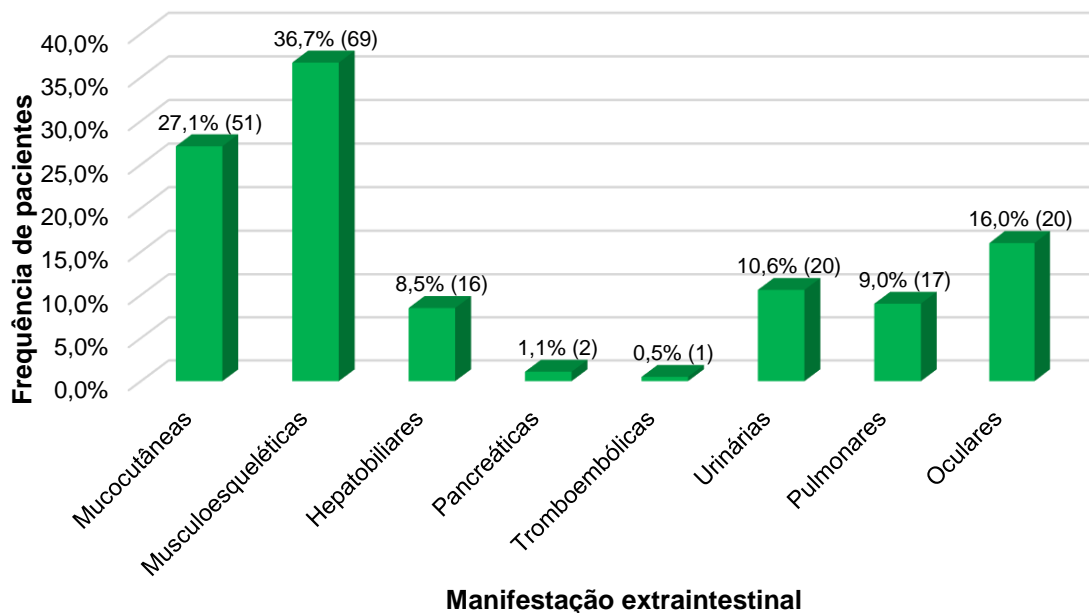


Gráfico 2 - Prevalências de manifestações extraintestinais apresentadas pelos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018

A prevalência global de manifestações extraintestinais oculares foi 30 (16,0%) e de não oculares foi de 122 casos (64,9%). Predominaram manifestações no sistema musculoesquelético com 69 (36,7%) casos, mucocutâneas com 51 (27,1%) casos e urinárias com 20 (10,6%) casos. Foram, ainda, identificadas doenças pulmonares em 17 (9,0%) casos e hepatobiliares em 16 (8,5%) casos (gráfico 2).

Tabela 3 - Relações entre as características sociodemográficas e clínicas e a presença de manifestações oculares nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018

Característica	Presença de manifestação ocular								p
	Sim				Não				
	M	DP	n	%	M	DP	n	%	
Idade	48,6	11,6			45,7	14,3			0,281 ^t
Sexo									0,713 ^q
Masculino			14	46,7			68	43,0	
Feminino			16	53,3			90	57,0	
Procedência									0,537 ^f
Zona urbana			28	93,3			139	88,0	
Zona rural			2	6,7			19	12,0	
Doença inflamatória intestinal									0,849 ^q
Doença de Crohn			15	50,0			76	48,1	
Retocolite Ulcerativa			15	50,0			82	51,9	
Atividade da doença									0,592 ^q
Ativa			9	30,0			40	25,3	
Inativa			21	70,0			118	74,7	
Índice de Atividade da Doença de Crohn*									-
Moderada a grave			0	0,0			7	9,2	
Leve a moderada			6	40,0			8	10,5	
Normal ou em remissão			9	60,0			61	80,3	
Índice de Atividade da Doença (RCU)*									-
Moderada a grave			3	20,0			8	9,8	
Leve			0	0,0			17	20,7	
Normal ou em remissão			12	80,0			57	69,5	
Tempo de doença	10,0	6,2			8,3	6,4			0,188 ^t
Uso progressivo de corticoides									0,005 ^q
Sim			22	73,3			72	45,6	
Não			8	26,7			86	54,4	
Manifestação extraintestinal não ocular									0,824 ^q
Sim			20	66,7			102	64,6	
Não			10	33,3			56	35,4	
Total			30	100,0			158	100,0	

Legenda: RCU: retocolite ulcerativa; M: média; DP: desvio padrão; n: número; p: significância do teste; t: Teste t de Student; q: Qui-Quadrado de Pearson; f: Exato de Fisher; *: conforme frequência da doença; -: sem apresentação de testes

Foi verificada associação estatisticamente significativa entre a presença de manifestações oculares, de forma global, e o uso pregresso de corticoides ($p=0,005$) (tabela 3). Para a análise de uso pregresso de corticoides, a razão de prevalência de manifestações oculares foi de 2,750 (IC95%=1,290-5,863). Pacientes com doença inflamatória intestinal que realizaram tratamento com corticoides pregressamente apresentaram uma prevalência de manifestações oculares 2,8 vezes maior em relação aos que não utilizaram essa classe de medicamentos. Não foram identificadas associações estatisticamente significativas entre a presença de manifestações oculares, de forma global, e o tratamento atual ($p>0,05$), independente do tipo de medicamento, e manifestações extraintestinais não oculares ($p>0,05$).

Para os pacientes com Doença de Crohn, não foram atendidos os pressupostos do teste de associação de Pearson. Contudo, recategorizando-se a variável com vistas à realização do teste Exato de Fisher, verificou-se uma associação significativa entre a presença de manifestações oculares quando comparados os com atividade “leve a moderada”, 6 (40,0%) vs. 8 (10,5%), com as demais classificações (“moderada a grave” ou “em remissão”), 9 (60,0%) vs. 68 (89,5%), ($p=0,010$). A razão de prevalência para o IADC foi de 3,667 (IC95%=1,549-8,681), indicando que os pacientes com gravidade da Doença de Crohn de leve a moderada apresentaram prevalência de manifestações oculares aproximadamente 3,7 vezes maior em comparação aos pacientes com as demais classificações de gravidade.

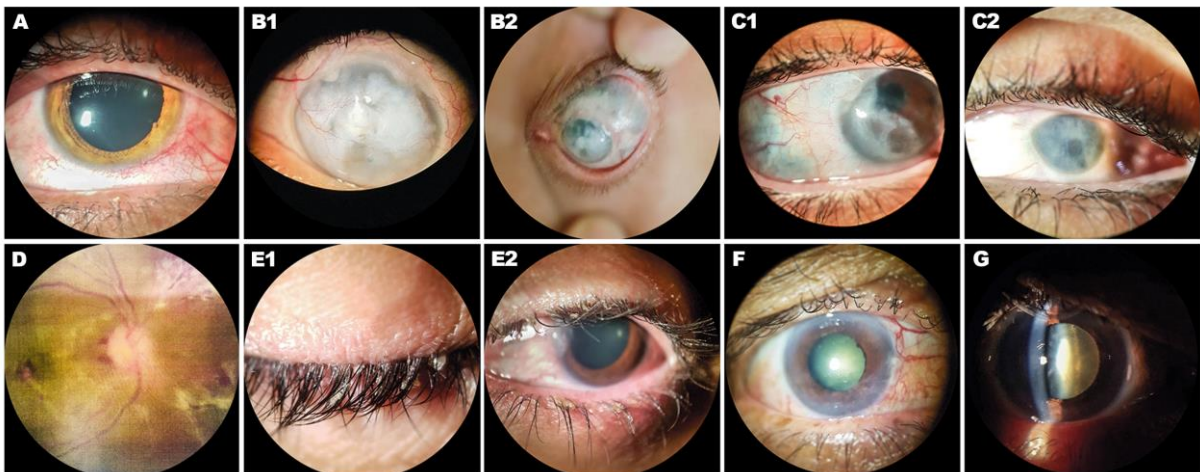
Para os indivíduos com retocolite ulcerativa, não foi possível apresentar resultados de testes estatísticos, tendo em vista a identificação de categorias vazias, ou seja, sem pacientes, o que impediu o atendimento aos pressupostos.

Para as demais variáveis pontuadas na tabela, embora não tenham sido verificadas associações significativas, descritivamente, quando comparadas as frequências proporcionalmente entre “ter” e “não ter” apresentado manifestação ocular em cada categoria, foram observados maiores percentuais de manifestação ocular em pacientes do sexo masculino 14 (46,7%) vs. 68 (43,0%), procedentes de zona urbana 28 (93,3%) vs. 139 (88,0%), com doença de Crohn 15 (50,0%) vs. 76 (48,1%), com DII ativa 9 (30,0%) vs. 40 (25,3%), retocolite ulcerativa moderada 3 (20,0%) vs. 8 (9,8%) e concomitância com manifestações extraintestinais não oculares 20 (66,7%) vs. 102 (64,6%) (tabela 3).

Tabela 4 - Manifestações oculares apresentadas pelos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018

Manifestação ocular*	Frequência		Atual		Pregressa	
	n	%	n	%	n	%
Episclerite	4	2,1	4	2,1	-	-
Esclerite	1	0,5	-	-	1	0,5
Uveíte	5	2,7	3	1,6	2	1,1
Catarata	12	6,4	10	5,3	2	1,1
Glaucoma	2	1,1	2	1,1	-	-
Conjuntivite	2	1,1	2	1,1	-	-
Blefarite	5	2,7	4	2,1	1	0,5
Obstrução de vasos da retina	2	1,1	1	0,5	1	0,5
Atrofia do nervo óptico	1	0,5	1	0,5	-	-
Total	34	18,2	27	14,3	7	3,7

Legenda: n: número; *: na amostra de 30 pacientes, 4 apresentaram duas manifestações oculares concomitantemente



Legenda: A: episclerite; B1: esclerite em olho direito; B2: esclerite em olho esquerdo; C1: uveíte em olho direito; C2: uveíte em olho esquerdo; D: obstrução de vasos da retina; E1: blefarite em olho direito; E2: blefarite em olho esquerdo; F: glaucoma; G: catarata

Figura 2 - Manifestações oculares registradas na avaliação dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018

Na amostra de 30 (16,0%) pacientes que apresentaram problemas oculares, foi verificado um total de 34 (18,2%) manifestações. A manifestação ocular mais prevalente foi catarata (figura 2-G), diagnosticada em 12 (6,4%) pacientes, sendo 10 (5,3%) deles com caracterização atual e 2 (1,1%) com diagnóstico pregresso. Foram identificados 5 (2,7%) casos com uveíte (figura 2-C1 e C2), sendo 3 (1,6%) deles atuais e 2 (1,1%) progressos; e também 5 (2,7%) casos de blefarite (figura 2-E1 e E2),

sendo 4 deles (2,1%) atuais e 1 (0,5%) progressivo. O diagnóstico de episclerite (figura 2-A) foi estabelecido em 4 (2,1%) casos, todos caracterizados como atuais (tabela 4).

Foram verificadas, ainda, manifestações oculares do tipo glaucoma (figura 2-F) atual em 2 (1,1%) casos, conjuntivite atual em 2 (1,1%) casos, obstrução de vasos da retina (figura 2-D) em 2 (1,1%) casos, sendo um atual e outro progressivo, esclerite (figura 2-B1 e B2) progressiva em 1 (0,5%) caso e atrofia do nervo óptico em 1 (0,5%) caso, com diagnóstico atual (tabela 4).

Tabela 5 - Associação entre uso de corticoides e a presença de catarata nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=188). Teresina, PI, Brasil, 2018

Corticoide	Presença de catarata				p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Uso progressivo de corticoides					<0,001^q
Sim	12	100,0	82	46,6	
Não	0	0,0	94	53,4	
Tratamento atual com corticoides					0,654^f
Sim	2	16,7	22	12,5	
Não	10	83,3	154	87,5	
Total	12	100,0	176	100,0	

Legenda: n: número; p: significância do teste; q: Qui-Quadrado de Pearson; f: Exato de Fisher

Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a presença de catarata e o uso progressivo de corticoides ($p < 0,001$). Apesar de não se identificar associação significativa, pacientes em uso atual de corticoides apresentaram maior frequência de catarata comparando-se proporcionalmente com os que não apresentaram 2 (16,7%) vs. 22 (12,5%) (tabela 5).

7 DISCUSSÃO

No presente estudo, os portadores de DII apresentaram idade de 18 a 81 anos com idade média de 46,1 anos (mediana: 47,2). No sexo feminino, a média de idade foi de 48,3 anos (mediana: 50,0), enquanto os indivíduos do sexo masculino tiveram uma idade média de 43,3 anos (mediana: 41,9 anos). Na literatura sobre DII, são apontados dois picos de idade de maior incidência: o primeiro pico entre a segunda e terceira década de vida, mais comum na DC e sexo masculino, e o segundo pico entre a sexta e oitava década de vida, mais frequente na RCU e sexo feminino. (MOLODECKY et al., 2012).

Nos portadores de DII, houve uma ligeira prevalência do sexo feminino (56,4%). Segundo Parente et al. (2015), geralmente as prevalências são iguais entre homens e mulheres, apesar de alguns estudos relatarem uma ligeira predominância entre homens. Para Barros, Silva e Lins (2014), a prevalência entre homens e mulheres são aproximadas, com mulheres mostrando uma ligeira maior incidência.

A RCU foi a DII mais prevalente (51,6%). Na literatura, a RCU é apontada com uma pequena maior prevalência em comparação às demais DII (FARRUKH; MAYBERRY, 2014; HSU et al., 2017; TRONCOSO et al., 2017; YE et al., 2015). Segundo Clarke e Chintanaboina (2018), a DC e a RCU são igualmente distribuídas na América do Norte; entretanto, na Europa, verifica-se maior prevalência da RCU.

Neste estudo, dentre os portadores de RCU, o sexo feminino foi mais prevalente (57,7%); nos portadores de DC, o sexo feminino foi também mais prevalente (54,9%). Os dados referentes à RCU foram semelhantes ao estudo de Parente et al. (2015), que encontrou uma prevalência maior em mulheres, e contrário à maioria das pesquisas desenvolvidas com este público-alvo, nas quais identificou-se maior frequência no sexo masculino (BARROS; SILVA; LINS, 2014; FALCÃO; MARTINELLI, 2016; LOFTUS, 2016). A DC, por sua vez, apresenta uma prevalência um pouco maior no sexo feminino (BARROS; SILVA; LINS, 2014; FALCÃO; MARTINELLI, 2016; FEUERSTEIN; CHEIFETZ, 2017).

No presente estudo, predominaram indivíduos autodeclarados pardos (66,0%). Na literatura, as DII são mais comuns na raça branca e em judeus (FEUERSTEIN; CHEIFETZ, 2017; MARANHÃO, VIEIRA; CAMPOS, 2015). O fenótipo racial do Brasil é extremamente heterogêneo. A população geral do estado do Piauí predominantemente consiste de indivíduos com características étnicas miscigenadas,

com somente uma pequena porção de pessoas com características únicas de raça branca, preta, asiáticas ou indígenas (PARENTE et al., 2015).

Encontrou-se neste estudo uma população predominantemente da zona urbana (88,8%). A literatura aponta dados semelhantes, nos quais as DII são mais prevalentes nas zonas urbanas (CLARKE; CHINTANABOINA, 2018; PARENTE et al., 2015; VICTORIA; SASSAK; NUNES, 2009).

No presente estudo, encontrou-se 26,1% dos portadores de DII em fase ativa da doença, sendo 14,9% de RCU e 11,2% de DC. Na RCU, 5,9% estavam na fase moderada a grave e 9,0% na fase leve; enquanto, na DC, 3,7% encontravam-se em fase moderada a grave e 7,5% em fase leve. A determinação da atividade da DII é imprescindível no diagnóstico, para definição do tratamento, e durante recorrências, para planejamento e determinação da eficácia do tratamento clínico (CAMPOS; REGADAS; PINHO, 2012).

Estudos desenvolvidos na Europa e na Ásia, com 23 e 50 pacientes com DC, respectivamente, demonstraram que um alto escore IADC no período pré-operatório pode predizer desfechos pós-operatórios negativos (FONTANA et al., 2017; LEE et al., 2016). Cirurgias de urgência são solicitadas em mais de 19% dos pacientes com DC para o manejo de suas complicações, como oclusão intestinal, hemorragia, megacólon, perfuração, abscesso e pseudo-apendicite (AL-MANSOUR; WATCH, 2011; COCORULLO et al., 2017; GAJENDRAN et al., 2018).

Para a retocolite ulcerativa, a literatura apresenta distribuições variadas, identificando, também, pacientes com maior gravidade. Estudo desenvolvido com 394 indivíduos com RCU, de 2009 a 2013, na Ásia, identificou 48,6% em fase ativa da doença, sendo 16,6% de grau leve, 23,4% moderado e 8,6% severo (ALHARBI et al., 2014). Ressalta-se que o *Mayo Score/Disease Activity Index* reflete apropriadamente a avaliação clínica em pacientes ambulatoriais, inclusive por incluir um item destinado à avaliação global do médico, que propicia a consideração de todas as informações do paciente por profissional clínico experiente (WALSH et al., 2014).

Na amostra do presente estudo, o tempo médio de duração da DII dos pacientes que apresentaram manifestações oculares foi de 10 anos, com um desvio padrão de 6,2 anos. Revisão da literatura identificou que, no mundo, em 25,8% dos pacientes com DII até quatro MEI apareceram antes do diagnóstico da DII, e o tempo médio de aparecimento da MEI foi de cinco meses antes, com máximo de 25 meses. Em 74,2% dos pacientes com DII, a primeira MEI manifestou-se depois do

diagnóstico, com intervalo médio de 92 meses, variando de 29 a 183 meses. Trinta anos após o diagnóstico de DII, até 50% dos pacientes tinham sofrido ao menos uma MEI (VAVRICKA et al., 2015). Em estudo asiático de base populacional, após 14 anos de seguimento, a prevalência de MEI aumentou de 2,3% para 25,9% em pacientes com DC e de 2,8% para 26,6% naqueles com RCU (HSU et al., 2017).

No que se refere ao tratamento atual, neste estudo, um mesmo paciente fazia uso ao mesmo tempo de um a três medicamentos. A mesalazina (67,6%) foi o medicamento em maior uso dos portadores de DII, seguido de azatioprina (51,6%), infliximabe (27,1%) e adalimumabe e corticoide (12,8%).

O tratamento depende da severidade da doença, da localização e do fenótipo da DII e o objetivo principal é manter a DII em fase de remissão evitando a necessidade de cirurgias (FEUERSTEIN; CHEIFETZ, 2017). Os derivados salicílicos (como a mesalazina) são os medicamentos de primeira escolha no tratamento das DII. Caso não consiga controle da doença, está indicado o uso de imunossuppressores, em que o mais usado é a azatioprina, além do corticoide em casos moderados a graves. A terapia biológica, ou seja, anticorpo anti-TNF, é a tentativa de tratamento mais atual e é indicada se o paciente for refratário aos outros medicamentos, bem como em casos graves. Os principais medicamentos biológicos são o infliximabe, o adalimumabe e o vedolizumabe (AHLUWALIA, 2012; BARROS; SILVA; LINS, 2014; BELÉM; ODA, 2014; CAMPOS; REGADAS; PINHO, 2012; CLARKE; CHINTANABOINA, 2018; FEUERSTEIN; CHEIFETZ, 2017; SOBRADO; SOBRADO, 2016; TONTINI et al., 2015).

Ressalta-se que 40% dos portadores de DII encontram-se em uso dos medicamentos biológicos no HU-UFPI. Justifica-se, assim, o tratamento mais prevalente com mesalazina, seguido de azatioprina.

As manifestações extraintestinais estiveram presentes em 66,5% dos pacientes. As extraintestinais não oculares tiveram prevalência de 50,5% e as oculares 16,0%. A frequência das MEI nas DII é variável, na literatura, com intervalo aproximado de 6% a 47% (HUANG et al., 2013; OTT; SCHÖLMERICH, 2013; TRIKUDANATHAN; VENKATESH; NAVANEETHAN, 2012; VAVRICKA et al., 2015). Entretanto, se efeitos secundários da atividade da DII forem também considerados, esta frequência chega a próximo de 100% (FINE et al., 2017; LEVINE; BURAKOFF, 2011).

Mais de 50% dos pacientes com DII experimenta pelo menos uma MEI, a qual pode surgir antes do diagnóstico da doença (HARBORD et al., 2016). No Brasil, em estudo com 203 pacientes, foram identificadas MEI em 31,3% na RCU e 2,3% na DC (FONSECA; FERREIRA; RODRIGUES, 2016); em outro estudo brasileiro, em uma amostra de 1.000 pacientes, foram identificados 627 pacientes com, no mínimo, uma MEI, sendo 66,7% na DC e 59,2% na RCU (MOTA et al., 2007); na Itália, em 811 pacientes com DII, foram verificadas 35,3% na RCU e 55,1% na DC (ZIPPI et al., 2014). Revisão integrativa, em 2015, verificou prevalências de MEI de 24 a 40% na DC, paralelamente a 26 a 31% na RCU (TONTINI et al., 2015); outro estudo, em 2017, mostrou valores de 25 a 70% na DC e de 12 a 35% na RCU (TRONCOSO et al., 2017).

As manifestações extraintestinais mais frequentes foram as musculoesqueléticas (36,7%), mucocutâneas (27,1%), oculares (16,0%), urinárias (10,6%), pulmonares (9,0%) e hepatobiliares (8,5%). A literatura aponta como mais frequentes, em especial, as manifestações musculoesqueléticas seguidas de mucocutâneas, oculares e hepatobiliares (FONSECA; FERREIRA; RODRIGUES, 2016; GRINMAN, 2012; LEVINE; BURAKOFF, 2011; MOTA et al., 2007; TRIKUDANATHAN; VENKATESH; NAVANEETHAN, 2012; TRONCOSO et al., 2017; VAVRICKA et al., 2015; ZIPPI et al., 2014).

No presente estudo, foi encontrado um total de 34 manifestações oculares em 30 (16,0%) dos portadores de DII, sendo que quatro pacientes apresentaram duas manifestações concomitantemente, a saber: (1) uveíte e catarata; (2) uveíte e glaucoma; (3) obstrução de veia central da retina e glaucoma; e (4) blefarite e catarata.

A incidência das manifestações oculares nas DII também é muito variável, dependendo da população estudada. São apontados valores que variam de 0,3% a 13,0%, com destaque na DC (DANESE et al., 2005; GRINMAN, 2012; LEVINE; BURAKOFF, 2011; MADY; GROVER; BUTRUS, 2015; OTT; SCHÖLMERICH, 2013; TRIKUDANATHAN; VENKATESH; NAVANEETHAN, 2012; TRONCOSO et al., 2017; VAVRICKA et al., 2015; ZIPPI et al., 2014). Estudo na Ásia, identificou manifestações oculares em 72,1% dos pacientes, cujas prevalências individuais variaram de 3,5% a 43,0%, também mais frequente na DC (LEE et al., 2017). Destaca-se que estudos desenvolvidos em centros especializados indicam que o envolvimento ocular em pacientes com DII pode ser significativamente mais prevalente quando a avaliação é feita por oftalmologistas (KATSANOS et al., 2013).

Assim como outras manifestações extraintestinais, o envolvimento ocular pode aparecer antes ou depois do diagnóstico de DII. Pacientes com colite e ileocolite tendem a ter um risco maior de envolvimento ocular comparativamente àqueles com ileítes isoladamente. Presença de comprometimento de outros órgãos aumenta o risco de envolvimento ocular. Particularmente em pacientes com DC e artralgia, o risco do envolvimento ocular aumenta para 33% (FINE et al., 2017; MADY; GROVER; BUTRUS, 2015).

As manifestações oculares nos pacientes com DII distribuíram-se igualmente entre doença de Crohn (8,0%) e retocolite ulcerativa (8,0%). A manifestação ocular mais frequente foi a catarata (6,4%), seguida de uveíte (2,7%), blefarite (2,7%), episclerite (2,1%), glaucoma (2,1%), conjuntivite (2,1%), obstrução de vasos retinianos (2,1%), esclerite (0,5%) e neuropatia óptica (0,5%). A maioria dos autores relata uma prevalência de manifestações oculares nas DII um pouco maior na DC (GRINMAN, 2012; LEE et al., 2017; MADY; GROVER; BUTRUS, 2015; TRONCOSO et al., 2017; VAVRICKA et al., 2015; ZIPPI et al., 2014), embora um estudo tenha identificado uma frequência ligeiramente maior na RCU (MOTA et al., 2007). De fato, apesar de maiores prevalências de envolvimento ocular tenham sido demonstradas em DC *versus* RCU, os resultados ainda são controversos (TRONCOSO et al., 2017).

As principais manifestações oculares apontadas na literatura são episclerite, uveíte e esclerite nas DII (CALVO; PABLO, 2013; GRINMAN, 2012; LEVINE; BURAKOFF, 2011; MADY; GROVER; BUTRUS, 2015; OTT; SCHÖLMERICH, 2013; VAVRICKA et al., 2015; ZIPPI et al., 2014). Manifestações oculares das DII do segmento posterior do olho, como oclusão de vasos retinianos, descolamento da retina, neurite óptica, retinite, papilite e síndrome de inflamação orbitária, são consideradas raras (CALVO; PABLO, 2013; DANESE et al., 2005; MADY; GROVER; BUTRUS, 2015).

As manifestações oculares foram caracterizadas como atuais ou pregressas, neste estudo. Classificamos como manifestações atuais as que no momento do exame oftalmológico o paciente apresentava o problema, e pregressas aquelas que o paciente apresentava uma complicação ou seqüela ou que estava registrada em prontuário *online*.

Quase metade dos pacientes tem mais de uma complicação ocular e mais de 68% dos pacientes com manifestações oculares podem também ter pelo menos uma outra manifestação extraintestinal. Algumas manifestações oculares podem levar a

outras complicações também oculares ou pelo início tardio do tratamento ou pela própria intensidade da doença e reação inflamatória. Por exemplo, a uveíte pode levar a uma catarata complicada, glaucoma secundário e vasculite retiniana; obstrução de veia central da retina pode levar a glaucoma secundário neovascular e descolamento da retina. Lee et al. (2017) encontraram mais de uma manifestação ocular em seu estudo. O aparecimento de uma MEI parece favorecer o aparecimento de outra MEI em outro órgão (FINE et al., 2017; FONSECA; FERREIRA; RODRIGUES, 2016; HARBORD et al., 2016; VAVRICKA et al., 2015).

A catarata foi a manifestação ocular mais frequente (6,4%), sendo a maioria atual (5,3%) e 1,1% dos casos compreenderam a catarata progressa. A catarata compreende uma manifestação ocular secundária.

O cristalino é uma lente biconvexa (positiva) que participa da acomodação, ela é transparente, e a opacificação do cristalino é a catarata. A catarata considerada como manifestação ocular das DII é a complicada por uma uveíte ou esclerite, assim como a catarata subcapsular posterior, que decorre do uso de corticoide e depende da suscetibilidade pessoal, da dose usada cumulativamente e do tempo de uso. A literatura aponta uma ocorrência de 25% em pacientes que receberam 15 mg de prednisona/dia durante um ano. A catarata foi um dos primeiros efeitos colaterais descritos pelo uso do corticoide sistêmico, desde 1953, especialmente a catarata subcapsular posterior, que compreende o subtipo de catarata mais prevalente em pacientes expostos aos corticoides (BLACK et al., 2016; WANG et al., 2013).

Todos os casos de catarata incluídos neste estudo foram do tipo subcapsular posterior e todos os pacientes usaram o corticoide previamente. A associação entre o uso progressivo de corticoide e a presença de catarata foi estatisticamente significativa. Encontramos alguns pacientes com catarata, que, considerando o tipo da opacidade e a idade, foi classificada como catarata senil, comum em indivíduos idosos, e não foram consideradas como manifestação ocular.

A cirurgia da catarata é um procedimento seguro com bons resultados, mas passível de complicações graves para a visão, principalmente em um paciente com manifestações sistêmicas previamente espoliado pela DII, gerando prejuízos até mesmo financeiros, pois afasta o indivíduo de suas atividades laborais, interferindo assim na qualidade de vida (LEE et al., 2017).

No presente estudo, a uveíte foi identificada em cinco pacientes (2,7%), sendo três atuais (1,6%) e duas progressas (1,1%). A uveíte é uma manifestação primária

das DII. A úvea é a camada média do olho, ou camada vascular, ou nutridora. A uveíte é um processo inflamatório da úvea. A inflamação é uma resposta protetora que ocorre como uma tentativa de livrar o organismo de agentes causadores de lesão celular (toxinas ou microrganismos). Tanto a inflamação quanto o processo de cura podem, no entanto, ser altamente danosos, seja para os tecidos originalmente afetados pela lesão, seja para os tecidos circunjacentes (BARREIRA et al., 2012).

A uveíte é a segunda manifestação ocular mais frequente nas DII, variando de 0,5% a 3,5% (TRONCOSO et al., 2017; VAVRICKA et al., 2015). Consiste em uma situação aguda e bastante grave e, caso não tratada em fase inicial e convenientemente, pode levar à cegueira ou mesmo à perda do olho. Artrite, espondilite anquilosante e HLA-B27 são frequentemente associados com uveíte como consequência de doença inflamatória intestinal (CALVO; PABLO, 2013).

A prevalência de blefarite (seborreica) foi, de 2,7% (2,1% atuais e 0,6% pregressas). A blefarite é considerada uma manifestação ocular coincidental. Essa manifestação compreende uma inflamação das margens palpebrais, podendo ser causada por infecções bacterianas, virais, parasitárias, imunológicas (dermatite atópica, de contato, pênfigos, etc.), dermatoses (psoríase, esfoliativa, etc.). A blefarite seborreica é caracterizada pela presença de crostas gordurosas nos cílios e pálpebras e, em geral, a prevalência de dermatite seborreica é alta (95%). O paciente com blefarite comumente apresenta os olhos vermelhos, com aparência de caspas nos cílios, dando um aspecto de falta de higiene pessoal se não tratada. Em alguns pacientes este tratamento é difícil com recidivas frequentes (LEE et al., 2017; TRONCOSO et al., 2017).

A episclerite, por sua vez, foi encontrada em quatro pacientes (2,1%), sendo todos os casos atuais e com resolução sem problemas para a visão, neste estudo. A episclerite é a manifestação ocular mais frequente nas DII, cuja prevalência varia de 2% a 5% (LEVINE; BURAKOFF, 2011; TRONCOSO et al., 2017; VAVRICKA et al., 2015). A esclera compreende a camada mais externa do olho, que tem função protetora. A episclera é a porção mais externa da esclera. A episclerite é a inflamação da episclera, geralmente benigna, autolimitada, com hiperemia conjuntival por 24 a 72 horas com resolução espontânea na maioria dos casos. A maioria é idiopática, e 26 a 32% apresentam doenças sistêmicas como artrite reumatoide, rosácea, doença de Crohn, atopia. Embora a episclerite apresente um processo inflamatório autolimitado,

deve ser realizado o diagnóstico diferencial da esclerite, principalmente nas fases iniciais (DANESE et al., 2005).

O glaucoma (secundário) foi identificado em dois casos (2,1%), ambos atuais, sendo um deles secundário neovascular em paciente que teve como complicação uma obstrução de ramo de veia central da retina e o outro secundário pelo processo inflamatório de uma uveíte. Encontramos alguns pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto, os quais não foram classificados como manifestação ocular.

O glaucoma compreende o aumento da pressão intraocular e pode ser classificado como primário (ângulo aberto ou fechado), secundário e congênito. O glaucoma como manifestação extraintestinal corresponde ao glaucoma secundário ao uso do corticoide ou a outra manifestação ocular, como a obstrução de vasos da retina, ou mesmo devido ao processo inflamatório da uveíte. O glaucoma foi um dos primeiros efeitos colaterais do uso do corticoide descritos, em 1953 (BLACK et al., 2016).

Esse problema compreende uma doença altamente perigosa para a visão, pois, na maioria das vezes, não apresenta sintomas específicos, apenas uma baixa de acuidade visual, e esta perda de visão é irreversível. Para alguns pacientes com glaucoma, o tratamento é bastante complicado, impossibilitando o controle com medicamentos e necessitando de cirurgias, as quais podem ocasionar mais complicações ou levar o paciente à cegueira (LEE et al., 2017).

Foram verificados dois casos de conjuntivite (1,1%), atuais, sendo considerada uma manifestação coincidental. A conjuntivite continua sendo a mais comum causa de olho vermelho e prurido ocular na população geral. Assim, conjuntivite é também prevalente entre pacientes com DII, e clínicos devem ser conscientes que esta apresentação de olho vermelho pode ser um sintoma inicial de uma condição mais grave, como uveíte ou esclerite, podendo impedir o diagnóstico de outras sérias manifestações oculares (FINE et al., 2017).

A prevalência de obstrução de vasos retinianos foi de 1,1%, sendo um caso pregresso e um caso atual (0,55% cada). A incidência de envoltimentos do segmento posterior do globo ocular tem sido considerada baixa, com frequência de 1% (CALVO; PABLO, 2013; HARBORD et al., 2016; TRONCOSO et al., 2017).

A obstrução de veia central da retina é uma condição vascular retiniana que pode causar morbidade significativa e, nas suas formas mais graves, ocasionar diminuição da qualidade de vida, devido à perda acentuada e permanente da visão.

Esse problema comumente afeta homens e mulheres em igual porcentagem, após a sexta década de vida, e paciente jovens têm melhor prognóstico e, na maioria das vezes, apresentam etiologia de ordem inflamatória. Um dos fatores de risco são as vasculites inflamatórias nas doenças autoimunes, pois podem levar a uma perda visual intensa e até cegueira, como também a complicações como o glaucoma secundário neovascular (TRONCOSO et al., 2017).

No presente estudo, encontrou-se um portador de esclerite (0,55%). A esclerite é a terceira manifestação ocular mais frequente nas DII, com frequência de 1% (HARBORD et al., 2016; TRONCOSO et al., 2017). Consiste na inflamação da camada externa do globo ocular, a esclera, cerca de 50% são bilaterais. Aproximadamente 50 a 70% apresentam doenças sistêmicas associadas como artrite reumatoide, granulomatose de Wegener, policondrite, poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Behcet e doenças inflamatórias intestinais. Em cerca de 55% dos portadores de esclerite apresentam alterações em outras estruturas do globo ocular. Na esclerite, a dor é o principal sintoma, geralmente intensa, que piora durante a noite, hiperemia conjuntival profunda de cor violácea, mais facilmente percebida à luz natural, lacrimejamento, fotofobia, podendo levar à diminuição da visão, cegueira e até a deformidade do olho, levando à mutilação do paciente (MADY; GROVER; BUTRUS, 2015).

Encontramos um portador de DII com neuropatia óptica, que corresponde a 0,55%. O acometimento do nervo óptico nas DII é considerado raro (KATSANOS et al., 2013; HARBORD et al., 2016). Dentre as causas de neuropatias ópticas, destacam-se as carenciais ou nutricionais e tóxicas. Pacientes com DII, devido aos problemas de diarreias constantes, podem levar a desnutrição e consequentes neuropatias ópticas. Vários medicamentos são listados como associados à neuropatia tóxica, entre eles, o adalimumabe e o infliximabe. A perda visual geralmente é bilateral, central, insidiosa e indolor, embora evolução rápida e acometimento assimétrico possam ocorrer nos estágios iniciais, além de palidez temporal do disco óptico (KATSANOS et al., 2013).

As associações estatisticamente significativas identificadas referiram-se à maior prevalência global de manifestações extraintestinais oculares em pacientes com gravidade da doença de Crohn de leve a moderada (3,7 vezes maior em comparação aos pacientes com as demais classificações) e que realizaram tratamento com corticoides pregressamente (2,8 vezes maior em relação aos que não utilizaram essa

classe de medicamentos). Para os com retocolite ulcerativa, não foi possível apresentar resultados de testes, tendo em vista apresentar categorias vazias (sem pacientes), o que impediu o atendimento a pressupostos.

O uso do corticoide nas DII está indicado na fase moderada e severa das DII, e para induzir a remissão clínica, reduzindo a atividade (SOBRADO; SOBRADO, 2016). Metade dos pacientes fizeram uso de corticoide, e a complicação mais frequente foi a catarata subcapsular posterior, que ocorre mais frequentemente em pacientes expostos ao uso dos glicocorticoides (BLACK et al., 2016; MALGARINOS et al., 2006).

Embora não tenham sido verificadas associações significativas, descritivamente, a comparação entre as frequências do “ter” e “não ter” manifestação ocular em cada categoria mostrou maiores frequências de manifestação ocular em pacientes do sexo masculino, procedentes de zona urbana, com doença de Crohn, com DII ativa, retocolite ulcerativa moderada e concomitância com manifestações extraintestinais não oculares.

A probabilidade de desenvolver uma MEI aumenta com a duração da doença. A maioria das MEI acontecem em paralelo com a atividade da doença (HARBORD et al., 2016). Considerando os fatores de risco para desenvolvimento de manifestações oculares nas DII, associações têm sido relatadas com doença de Crohn e as variáveis sexo feminino e presença de artrite ou artralgia (TRONCOSO et al., 2017).

8 CONCLUSÃO

Este estudo, que teve como objetivo avaliar as manifestações oculares em pacientes com DII no HU-UFPI, identificou uma prevalência igual quanto ao sexo, idade média de 46,1 anos e idade mediana de 47,2 anos, caracterizando-se uma amostra adulta, autodeclarada parda e procedente de zona urbana. A prevalência foi igual quanto ao tipo de DII, se DC ou RCU.

As manifestações oculares tiveram a mesma prevalência na retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

As MEI encontradas nos participantes com DII do HU-UFPI foram: (a) manifestações primárias: episclerite, uveíte, esclerite e obstrução de vasos da retina; (b) manifestações secundárias: catarata, glaucoma e atrofia do nervo óptico; e (c) manifestações coincidentes: blefarite e conjuntivite.

Dentre os portadores de DII que apresentaram manifestação ocular, 70% estavam em fase inativa da doença.

A manifestação ocular mais frequente foi a catarata subcapsular posterior, para a qual verificou-se associação estatisticamente significativa com o uso pregresso de corticoides.

Diante dos dados deste estudo, sugere-se a implementação de um plano de ação para avaliação oftalmológica dos pacientes com DII no HU-UFPI, no qual todo paciente, ao ser diagnosticado, realize uma avaliação oftalmológica inicial, quando definido o tratamento, em especial, para uso de corticoides e, principalmente, ao apresentar sinais e/ou sintomas oculares; bem como, exame oftalmológico periódico anual.

REFERÊNCIAS

- AHLUWALIA, J. P. Immunotherapy in inflammatory bowel disease. **Med. Clin. North. Am.**, Philadelphia, v. 96, n. 3, pp. 525-44. 2012.
- AL-MANSOUR, M.; WATCH, L. Granulomatous stump appendicitis mimicking Crohn's disease. **Am. Surg.**, v. 77, n. 8, pp. 172-4. 2011.
- ALHARBI, O. R., et al. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Arabs based on the Montréal classification. **World J. Gastroenterol.**, v. 20, n. 46, pp. 17525-31. 2014.
- ANJU, D.; PUSHPA, R.; ASHWINI, M. Ayurvedic management of Episcleritis (Sira Pidaka) - A Case Study. **JAIMS**, Vijayapur, v. 2, n. 1, pp. 254-7. 2017.
- ASSCHE, G. V., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. **J. Crohns. Colitis.**, Amsterdam, v. 7, n. 1, pp. 1-33. 2013.
- BARREIRA, I. M. et al. Uveitis as first manifestation of probably Crohn's disease. **Rev. bras. oftalmol.**, Rio de Janeiro, v. 71, n. 6, pp. 397-9. 2012.
- BARROS, P. A. C.; SILVA, A. M. R.; LINS, M. Á. F. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. **J. Coloproctol.**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 3, p. 131-5. 2014.
- BELÉM, M. O.; ODA, J. Y. Doenças inflamatórias intestinais: considerações fisiológicas e alternativas terapêuticas. **Arq. ciências saúde UNIPAR.**, Umuarama, v. 19, n. 1, pp. 73-9. 2014.
- BEST, W. R. et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterology.**, v. 70, n. 3, pp. 439-44. 1976.
- BLACK, R. J., et al. The Association between Systemic Glucocorticoid Use and the Risk of Cataract and Glaucoma in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One.**, San Francisco, v. 11, n. 11, pp. 1-15. 2016.
- BORDADO, A. A. Estudo transversal e/ou longitudinal. **Rev. Para. Med.**, Belém, v. 20, n. 4, p. 5. 2006.
- CALVO, P.; PABLO, L. Managing IBD outside the gut: ocular manifestations. **Dig. Dis.**, Basel, v. 31, n. 2, pp. 229-32. 2013.
- CAMBUI, S., et al. Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. **Rev. Fac. Cienc. Med.**, Sorocaba, v. 17, n. 3, pp. 116-9. 2015.
- CAMPOS, F. G.; REGADAS, F. S.; PINHO, M. **Tratado de coloproctologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2012.

CLARKE, K.; CHINTANABOINA, J. Allergic and Immunologic Perspectives of Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, v. 12, pp. 1-20. 2018.

COCORULLO, G., et al. Laparoscopic ileocecal resection in acute and chronic presentations of Crohn's disease. A single center experience. *G. Chir.*, v. 37, n. 5, pp. 220-3. 2017.

CROHN, B. B. Ocular lesions complicating ulcerative colitis. *Amer. J. Med. Sci.*, New York, v. 169, pp. 260-7. 1925.

DANESE, S., et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, v. 11, n. 46, pp. 7227-36. 2005.

DRETZKE, J. et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol. Assess.*, v. 15, n. 6, pp. 1-244. 2011.

FALCÃO, L. T.; MARTINELLI, V. F. Inflammatory bowel disease and association with anxiety and depression: evaluation of the risk factors. *GED gastroenterol. endosc. Dig.*, v. 35, n. 2, pp. 52-8. 2016.

FARRUKH, A.; MAYBERRY, J. F. Is there a role for fish oil in inflammatory bowel disease? *World J. Clin. Cases.*, v. 2, n. 7, pp. 250-2. 2014.

FEUERSTEIN, J. D.; CHEIFETZ, A. S. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.*, v. 92, n. 7, pp. 1088-103. 2017.

FINE, S., et al. Ocular, Auricular, and Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci.*, v. 62, n. 12, pp. 3269-79. 2017.

FONSECA, A. R.; FERREIRA, A. S.; RODRIGUES, L. M. Manifestações extraintestinais em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Rev. Pesq. Saúde.*, v. 17, n. 2, pp. 92-5. 2016.

FONTANA, T., et al. Bowel perforation in Crohn's Disease: correlation between CDAI and Clavien-Dindo scores. *G. Chir.*, v. 38, n. 6, pp. 303-12. 2017.

GAJENDRAN, M., et al. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis. Mon.*, v. 64, n. 2, pp. 20-57. 2018.

GOMES, R. G. **Associação de polimorfismo nas sequências regulatórias dos genes HLA-G, IL-10 e TNF e a sua respectiva expressão gênica em lesões de mucosa em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal.** 2014, 84 f. Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia em Saúde). Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2014.

GRAY, J.; GROVE, S.; SUTHERLAND, S. **The practice of nursing research: appraisal, synthesis, and generation of evidence.** 8 th. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

GRINMAN, A. B. Manifestações Extraintestinais das Doenças Inflamatórias Intestinais. **Rev. Hosp. Univ. UERJ.**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 4, pp. 22-6. 2012.

HARBORD, M., et al. The First European Evidence-based Consensus on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. **J. Crohns. Colitis.**, v. 10, n. 3, pp. 239-54. 2016.

HODSON, R. Inflammatory bowel disease. **Nature.**, London, v. 540, n. 7634, Suppl. ed., pp. 97-8. 2016.

HSU, Y. C., et al. Gastrointestinal complications and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in Taiwan: A population-based study. **J. Chin. Med. Assoc.**, v. 80, n. 2, pp. 56-62. 2017.

HUANG, V., et al. Patient awareness of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. **J. Crohns. Colitis.**, v. 7, n. 8, pp. 318-24. 2013.

JIN, J. Inflammatory Bowel Disease. **JAMA Gastro.**, Rio de Janeiro, v. 311, n. 19, pp. 2034-5. 2014.

KATSANOS, A., et al. Orbital and optic nerve complications of inflammatory bowel disease. **J. Crohns. Colitis.**, Amsterdam, v. 7, n. 9, pp. 683-93. 2013.

LEE, H. J., et al. Ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease. **Intest. Res.**, Söul, v. 15, n. 3, pp. 380-7. 2017.

LEE, J. S., et al. The importance of the Crohn's disease activity index in surgery for small bowel Crohn's disease. **J. Visc. Surg.**, v. 153, n. 5, pp. 339-45. 2016.

LEVINE, J. S.; BURAKOFF, R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. **Gastroenterol. Hepatol. (N Y).**, New York, v. 7, n. 4, pp. 235-41. 2011.

LOFTUS, E. V. Update on the Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the United States. **Gastroenterol. Hepatol.**, v. 12, n. 11, pp. 704-7. 2016.

MADY, R.; GROVER, W.; BUTRUS, S. Ocular Complications of Inflammatory Bowel Disease. **ScientificWorldJournal.**, New York, v. 2015, n. 2015, pp. 1-5. 2015.

MALGARINOS, G. et al. Cataract development as a complication of corticosteroid treatment in a young patient with ulcerative colitis. **Ann. Gastroenterol.**, v. 19, n. 4, pp. 358-9. 2006.

MARANHÃO, D. D.; VIEIRA, A.; CAMPOS, T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. **J. Bras. Med.**, Rio de Janeiro, v. 103, n. 1, pp. 9-15. 2015.

MCCOLE, D. F. IBD candidate genes and intestinal barrier regulation. **Inflamm. Bowel. Dis.**, New York, v. 20, n. 10, pp. 1829-49. 2014.

MOLODECKY, N. A., et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. **Gastroenterology.**, v. 142, n. 1, pp. 46-54. 2012.

MOTA, E. S., et al. Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença. **Rev. bras. colo-proctol.**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, pp. 349-63. 2007.

NG, S. C., et al. The worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **Lancet.**, Oxford, v. 152, n. 5, Suppl. 1, pp. 970-1. 2017.

OTT, C.; SCHÖLMERICH, J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 10, n. 10, pp. 585-95. 2013.

PARENTE, J. M. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World. J. Gastroenterol.**, v. 21, n. 4, pp. 1197-206. 2015.

PEYRIN-BIROULET, L. et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. **Clin. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 14, n. 3, pp. 348-54. 2016.

RUMELT, S. Overview of Common and Less Common Ocular Infections. In: RUMELT, S., ed. **Advances in Common Eye Infections**. London: Intechopen Limited; 2016. pp. 3-17.

SCHROEDER, K. W.; TREMAINE, W. J.; ILSTRUP, D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. **N. Engl. J. Med.**, v. 317, v. 26, pp. 1625-9. 1987.

SOBRADO, C. W.; SOBRADO, L. F. Manejo da colite ulcerativa aguda grave: atualização terapêutica. **ABCD, arq. bras. cir. dig.**, São Paulo, v. 29, n. 3, pp. 201-5. 2016.

TONTINI, G. E., et al. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v. 7, n. 21, pp. 21-46. 2015.

TRIKUDANATHAN, G.; VENKATESH, P. G.; NAVANEETHAN, U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. **Drugs.**, New York, v. 72, n. 18, pp. 2333-49. 2012.

TRONCOSO, L. L. et al. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a review. **World J. Gastroenterol.**, Beijing, v. 23, n. 32, pp. 5836-48. 2017.

VAVRICKA, S. R., et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm. Bowel. Dis.**, New York, v. 21, n. 8, pp. 1982-92. 2015.

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

WALSH, A. J., et al. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. **J. Crohns Colitis.**, v. 8, n. 4, pp. 318-25. 2014.

WANG, C. et al. Dexamethasone influences FGF-induced responses in lens epithelial explants and promotes the posterior capsule coverage that is a feature of glucocorticoid-induced cataract. **Exp. Eye Res.**, v. 111, pp. 79-87. 2013.

YE, Y., et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. **Int. J. Clin. Exp. Med.**, Madison, v. 8, n. 12, pp. 22529-42. 2015.

ZIPPI, M., et al. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. **World J. Gastroenterol.**, Beijing., v. 20, n. 46, pp. 17463-7. 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A - FORMULÁRIO PARA A COLETA DE DADOS

Formulário nº _____		Data da coleta: _____/_____/_____			
DADOS DEMOGRÁFICOS					
Data Nascimento ____/____/_____		Idade: _____			
Sexo: <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/> feminino					
Cor da pele: <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Amarela					
Procedência (Cidade): <input type="checkbox"/> Zona Rural <input type="checkbox"/> Zona Urbana		Estado: _____			
CARACTERÍSTICAS DA DII		TRATAMENTO			
<input type="checkbox"/> Doença de Crohn		<input type="checkbox"/> Retocolite Ulcerativa			
<input type="checkbox"/> Ativa	<input type="checkbox"/> Inativa	<input type="checkbox"/> Corticoide <input type="checkbox"/> 5-Aza <input type="checkbox"/> Azatioprina <input type="checkbox"/> 6-mercaptopurina <input type="checkbox"/> Metotrexato <input type="checkbox"/> Mesalazina <input type="checkbox"/> Infliximabe <input type="checkbox"/> Adalimumabe			
CDAI: 0 a infinito				Mayo Clinic Score: 0 a 12	
<input type="checkbox"/> menor que 150: em remissão <input type="checkbox"/> 150-219: doença leve a moderada <input type="checkbox"/> 220-450: moderada a grave <input type="checkbox"/> acima de 450: grave ou fulminante				<input type="checkbox"/> 0-2: normal ou em remissão <input type="checkbox"/> 3-5: atividade leve <input type="checkbox"/> 6-10: moderada <input type="checkbox"/> 11-12: grave)	
Diagnosticada há: _____					
Tempo de uso do medicamento atual: _____					
Uso pregresso de corticoides: _____					
Características do tratamento/Tempo de tratamento					

Manifestações Extraintestinais	Pregressas	Atuais			
<input type="checkbox"/> Mucocutâneas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Musculoesqueléticas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Hepatobiliares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Pancreáticas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Eventos tromboembólicos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Urinárias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Pulmonares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Manifestações Oculares					
<input type="checkbox"/> Episclerite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Esclerite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Uveite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Catarata	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Glaucoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> Conjuntivite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: “ Manifestações Oculares Em Pacientes Com Doenças Inflamatórias Intestinais No Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Pesquisador Responsável: José Miguel Luz Parente

Email: jparente@ufpi.edu.br

Telefone: (86) 999813603

Instituição / Departamento: UFPI / Departamento de Clínica Geral

O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário da pesquisa “Manifestações Oculares Em Pacientes Com Doenças Inflamatórias Intestinais No Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí “, Projeto de iniciação científica e dissertação de mestrado sob a responsabilidade do pesquisador José Miguel Luz Parente. A participação neste estudo é isenta de custos ou de qualquer vantagem financeira. Seu consentimento poderá ser retirado e sua participação interrompida a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí.

Esse estudo faz-se necessário diante da relevante prevalência das manifestações oculares em pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais (DII), seu elevado impacto na qualidade de vida, escassez de estudos no Brasil e, principalmente, no Piauí a respeito desse tema. Seu objetivo é determinar a prevalência de manifestações oculares nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais em hospital de referência no Estado do Piauí, no período de setembro de 2017 a março de 2018. A coleta dos dados realizar-se-á após a aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí (CEP-UFPI) e autorização da Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (CAPP – HU). Os prontuários médicos serão avaliados utilizando-se protocolo desenvolvido pelos pesquisadores, que consiste em preenchimento de um formulário padrão. Ressalte-se que a presente pesquisa trará mínimos riscos, prejuízos, desconfortos ou quaisquer tipos de lesões, pois não há método invasivo no paciente, somente instilação de colírios para o exame oftalmológico e caso aconteça alguma reação alérgica seu efeito é local causando apenas ardor ocular ou coceira ocular que será prontamente sanado pois os pesquisadores são

habilitados pois todos são especialistas na área. Os benefícios principais são a descoberta de alguma doença ocular, com o seu devido tratamento, o estudo servirá de subsídio para outras pesquisas posteriores, os resultados serão apresentados em eventos científicos, como também enviados para publicação e melhor conhecimento das manifestações oculares nas doenças inflamatórias.

O presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será emitido em duas vias, sendo entregue uma para o examinado

Os dados coletados em prontuários, entrevistas de pacientes e avaliação oftalmológica sistemática no HU-UFPI terão sua privacidade preservada e as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do presente projeto, somente poderão ser divulgadas de forma anônima. Para maiores esclarecimentos sobre os aspectos éticos da pesquisa o CEP-UFPI poderá ser consultado por meio do endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, bairro Ininga, Pró Reitoria de Pesquisa (PROPEGSQ) do telefone (86) 32372332 ou do email : cep.ufpi@ufpi.br .

Informamos aos Srs(a) que se for detectado alguma manifestação ocular (doença) será informado e discutido e realizado o tratamento adequado no próprio HU da UFPI.

Eu, _____
 RG N° _____ declaro ter sido informado(a) e concordo em
 participar, como voluntário(a) do projeto de pesquisa acima descrito.

Teresina, ____ de _____ de _____

 Paciente

 Pesquisador responsável pela coleta dos dados.

APÊNDICE C - TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS - TCUD

Eu JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE (pesquisador responsável), ERBERT PORTELA MARTINS, ISABELLY CRISTINA HONORATO DE QUEIROZ e MATHEUS LEMOS DANTAS (pesquisadores participantes) abaixo assinados e pesquisadores envolvidos no projeto de título : Manifestações Oculares em Pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais, nos comprometemos a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos arquivos (prontuários) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os documentos Internacionais e a Resolução CNS Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Informamos que os dados a serem coletados dizem respeito a coleta de dados dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) atendidos entre julho de 2016 a dezembro de 2017.

Teresina, 28 de junho de 2017.

JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE	RG 04247328-0 IFP/RJ
<u><i>José Miguel Luz Parente</i></u>	
ERBERT PORTELA MARTINS	RG 150.739 SSP-PI
<u><i>Erbert Portela Martins</i></u>	
ISABELLY CRISTINA HONORATO DE QUEIROZ	RG 53.885.292-6 SSP – SP
<u><i>Isabelly Cristina Honorato de Queiroz</i></u>	
MATHEUS DANTAS LEMOS	RG 093886354-5 DF
<u><i>Matheus Lemos Dantas</i></u>	

ANEXOS

ANEXO A – AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO

Autorização HU.jpeg (1700x2338)

EBSERH

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO / UFPI
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PETRÔNIO PORTELLA S/N – BAIRRO ININGA
CEP: 64049-550 – TERESINA-PI

CARTA DE APROVAÇÃO Nº 48/15

Após análise do protocolo de pesquisa n. 48/15, intitulado "MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ" comunicamos que o mesmo recebeu parecer **favorável** para realização da referida pesquisa, sendo realizada no Hospital Universitário do Piauí.

Teresina, 07 de Novembro de 2015


Dr. Lauro Lourival Lopes Filho
Presidente da CAPP- HUP

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
UNIVERSITÁRIO MINISTRO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MANIFESTAÇÕES OCULARES EM PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ.

Pesquisador: JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54047916.5.0000.5214

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.256.568

Apresentação do Projeto:

De acordo com o pesquisador, este projeto de pesquisa tem como objetivo analisar as manifestações oculares em pacientes com DII que fazem acompanhamento no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI) no período de abril de 2016 a fevereiro de 2017. Os prontuários médicos serão avaliados por meio de protocolo desenvolvido pelos pesquisadores. Para a análise dos dados será utilizado o Software Epiinfo 7.1.5. e a discussão será feita com base na literatura sobre doenças inflamatórias intestinais. Os dados coletados em prontuários, entrevista de pacientes, e avaliação oftalmológica sistemática no HU-UFPI terão sua privacidade preservada e as informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto, somente poderão ser divulgadas de forma anônima. Pretende-se, com essa pesquisa, atingir resultados de relevância institucional, municipal e nacional, visto a escassez de estudos no Brasil e, principalmente, no Piauí a respeito desse tema, além dos benefícios aos pacientes que serão atendidos, por meio de melhora na qualidade de vida e nos índices de morbidade e, até mesmo, na mortalidade de pacientes com manifestações oculares.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
UNIVERSITÁRIO MINISTRO



Continuação do Parecer: 2.256.568

- Analisar as manifestações oculares em pacientes com DII que fazem acompanhamento no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI).

Objetivo Secundário:

- Analisar a frequência das manifestações oculares em pacientes com DC na fase ativa da doença;
- Analisar a frequência das manifestações oculares em pacientes com DC na fase inativa da doença;
- Analisar a frequência das manifestações oculares em pacientes com RCU na fase ativa da doença;
- Analisar a frequência das manifestações oculares em pacientes com RCU na fase inativa da doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Ressalte-se que a presente pesquisa trará mínimos riscos, prejuízos, desconfortos ou quaisquer tipos de lesões, pois não há método invasivo no paciente, somente instilação de colírios para o exame oftalmológico e caso aconteça alguma reação alérgica seu efeito é local causando apenas ardor ocular ou coceira ocular que será prontamente sanado pois os pesquisadores são habilitados pois todos são especialistas na área.

Benefícios:

- Os benefícios principais são a descoberta de alguma doença ocular, com o seu devido tratamento, o estudo servirá de subsídio para outras pesquisas posteriores, os resultados serão apresentados em eventos científicos, como também enviados para publicação e melhor conhecimento das manifestações oculares nas doenças inflamatórias.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de pesquisa apto a ser desenvolvido.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
UNIVERSITÁRIO MINISTRO



Continuação do Parecer: 2.256.568

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_647968.pdf	21/08/2017 12:45:03		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA1708.pdf	17/08/2017 21:29:25	Isabelly Cristina Honorato de Queiroz	Aceito
Outros	carta1708.jpeg	17/08/2017 21:29:02	Isabelly Cristina Honorato de Queiroz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE1708.pdf	17/08/2017 21:28:39	Isabelly Cristina Honorato de Queiroz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	DETALHADO1708.pdf	17/08/2017 21:28:15	Isabelly Cristina Honorato de Queiroz	Aceito
Outros	COLETA_DE_DADOS.pdf	18/07/2017 15:01:14	Isabelly Cristina Honorato de Queiroz	Aceito
Outros	TCUD.jpeg	18/07/2017 14:58:08	Isabelly Cristina Honorato de Queiroz	Aceito
Outros	Termo_de_Confidencialidade.pdf	09/03/2016 16:27:54	Matheus Lemos Dantas	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_Jose_Miguel_Luz_Parente.pdf	09/03/2016 16:26:20	Matheus Lemos Dantas	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	01/02/2016 21:19:17	Matheus Lemos Dantas	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_hu.pdf	01/02/2016 21:17:07	Matheus Lemos Dantas	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DDP.pdf	01/02/2016 21:13:28	Matheus Lemos Dantas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
UNIVERSITÁRIO MINISTRO



Continuação do Parecer: 2.256.568

TERESINA, 04 de Setembro de 2017

Assinado por
Herbert de Sousa Barbosa
(Coordenador)

Prof. Dr. Herbert de Sousa Barbosa
Coordenador CEP - UFPI
Portaria PROPEQ Nº 01/2017

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga CEP: 64.049-550
UF: PI Município: TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 Fax: (86)3237-2332 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br