

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina
Dissertação

Fatores ambientais associados ao desenvolvimento de Doença Inflamatória Intestinal

Artigo de revisão bibliográfica

Bárbara Amorim Barbosa

2015/2016



Mestrado Integrado em Medicina
Dissertação

Fatores ambientais associados ao desenvolvimento de Doença Inflamatória Intestinal

Artigo de revisão bibliográfica

Bárbara Amorim Barbosa

Aluna do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; N.º 201008357

Endereço eletrónico: ba_amorimb@hotmail.com

Orientadora:

Dr.ª Ermelinda Ramalho Santos Silva

Professora Auxiliar Convidada da Unidade Curricular de Pediatria no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria no Centro Hospitalar do Porto

2015/2016

*Medicina, a mais humana das ciências e
a mais científica das humanidades.*

Edmund Pellegrino

Agradecimentos

À Dr.^a Ermelinda Silva, pelo apoio e disponibilidade demonstrados durante a elaboração desta tese.

Àqueles que ocupam o meu coração e que estiveram, uma vez mais, do meu lado, ao longo desta etapa.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, por ter sido uma tão acolhedora Casa, Mãe de infindáveis ensinamentos, palco de seis anos imensamente especiais e Escola proporcionadora de uma formação médica que vai muito além da Ciência.

Resumo

A Doença Inflamatória Intestinal engloba um grupo de patologias crônicas e de carácter inflamatório que acometem o trato gastrointestinal. A doença caracteriza-se por uma resposta inflamatória crônica inadequada, dirigida contra a flora microbiana intestinal de um hospedeiro geneticamente suscetível, que é perpetuada pela existência de determinadas alterações na barreira epitelial intestinal e no sistema imunológico da mucosa, culminando na destruição dos seus tecidos. No entanto, apesar dos recentes avanços no conhecimento desta patologia, a sua etiologia permanece desconhecida.

Estudos epidemiológicos comprovam o aumento exponencial da incidência global da Doença Inflamatória Intestinal, nas últimas décadas, com predomínio nos países ocidentais e, mais recentemente, afetando em crescendo as nações em desenvolvimento. Permanece ainda por esclarecer se o aumento do número de novos casos traduz um maior risco ambiental ou apenas uma melhoria das técnicas diagnósticas, aliada a um maior índice de suspeição. Contudo, o rápido aumento da sua incidência, as diferenças geográficas encontradas, a sua elevada discordância familiar e entre gémeos monozigóticos, bem como os estudos migratórios relativos à patologia sugerem a importância dos fatores ambientais no seu desenvolvimento.

Esta dissertação pretende rever os fatores ambientais associados ao desenvolvimento de Doença Inflamatória Intestinal e, desta forma, contribuir para o conhecimento da sua etiopatogenia e para a recomendação de medidas preventivas.

Palavras-chave

Doença Inflamatória Intestinal; Colite Ulcerosa; Doença de Crohn; fatores ambientais; fatores de risco; fatores protetores; *triggers*.

Abstract

Inflammatory bowel disease is a group of chronic inflammatory disorders of the gastrointestinal tract. Its etiology results from a chronic inappropriate inflammatory response to the gut microbiome in a genetically susceptible host. This aberrant response is sustained by defects in the intestinal epithelial barrier and mucosal immune system, leading to tissue destruction. Despite all the latest progress which has been made in understanding inflammatory bowel disease, its etiology still remains unknown.

The incidence of inflammatory bowel disease has been increasing worldwide over the past several decades, mainly in western countries, and recently emerging in previously low prevalence areas, such as the developing world. However, it is not clear if this arise represents an exposure to a higher environmental risk or a combination of a greater suspicion by physicians and improved diagnostic techniques. Nevertheless, data regarding its rapidly rising incidence, geographical differences, low concordance level in family members and in monozygotic twins, as well as migration studies indicate a strong possibility for an environmental hypothesis in inflammatory bowel disease development.

This review summarizes some of the recent literature on the environmental triggers for the development of inflammatory bowel disease, which may help prevent it.

Keywords

Inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; environmental factors; risk factors; protective factors; triggers.

Índice

	Pág.
Índice de abreviaturas	1
I. Introdução	
1. Definição e classificação	2
2. Epidemiologia	2
3. Etiopatogenia	4
3.1. Genética	4
3.2. Sistema imunológico	5
3.3. Flora intestinal	6
3.4. Barreira epitelial	7
II. Fatores ambientais	
1. Estilo de vida	8
1.1. Dieta	8
1.1.1. Proteína animal	8
1.1.2. Lípidos	9
1.1.3. Fibra e vegetais/fruta	9
1.2. Obesidade	10
1.3. Atividade física	10
1.4. Sono	10
1.5. Tabaco	11
2. <i>Stress</i> e humor deprimido	11
3. Poluição atmosférica	11
4. Vitamina D	12
5. Infecções gastrointestinais	12
6. Período neonatal	13
3.1. Sazonalidade do nascimento	13
3.2. Tipo de parto	14
3.3. Aleitamento materno	14
7. Vacinação	14
8. Apendicectomia e amigdalectomia	15
9. Fármacos	15
6.1. Antibacterianos	15
6.2. Anti-inflamatórios não-esteroides	15
6.3. Anticoncepcionais orais	16
III. Conclusão	17
Referências bibliográficas	18

Índice de abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não-esteroides
ASCA – Anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae*
CI – Colite Indeterminada
CU – Colite Ulcerosa
DC – Doença de Crohn
DII – Doença Inflamatória Intestinal
IFN – Interferão
IL – Interleucina
IMC - Índice de massa corporal
p-ANCA – Anticorpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear
TLR – Recetores tipo-*toll*
T_h – Células T auxiliares
TNF – Fator de necrose tumoral

I. Introdução

1. Definição e Classificação

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) abrange um grupo de patologias idiopáticas crônicas e de carácter inflamatório que acometem o trato gastrointestinal.

As duas principais categorias da DII consistem na Colite Ulcerosa (CU) e na Doença de Crohn (DC), as quais apresentam vários aspetos patológicos comuns.¹ Por este motivo e visto que não se encontra ainda disponível um meio auxiliar de diagnóstico *gold standard* que o permita, nem sempre é possível fazer o seu diagnóstico diferencial, aplicando-se o termo Colite Indeterminada (CI) para designar esses casos.² Assim sendo, 5 a 15% dos casos de DII são classificados como CI, para além de que 14% dos diagnósticos de CU e DC efetuados sofrem alterações ao longo do tempo.³ Ainda assim, a distinção entre estas duas entidades reveste-se de uma importância considerável, visto que ambas diferem quanto à abordagem terapêutica a definir.^{2,3}

As lesões inflamatórias características da CU acometem o reto e estendem-se proximalmente de forma contínua, envolvendo parcial ou totalmente o cólon. Tipicamente, estas lesões apresentam maior severidade distalmente³ e restringem-se à mucosa e submucosa superficial.⁴

Por outro lado, a DC assume um padrão segmentar e assimétrico de áreas de lesão intercaladas com áreas sem alterações. A doença pode atingir qualquer porção do tubo gastrointestinal, desde a boca até ao ânus, mas poupa, geralmente, o reto.^{3,4} Além disso, a DC corresponde a um processo transmural, acometendo assim toda a espessura da parede intestinal.⁴

2. Epidemiologia

É unânime que a incidência da DII é menor em países africanos e asiáticos, contrastando com a elevada incidência registada na América do Norte e Europa do Norte e Central. Contudo, alguns autores mostram-se críticos no que diz respeito a esta variabilidade geográfica, justificando estas diferenças através dos desenhos dos estudos e dos critérios de classificação utilizados. Por outro lado, as diferenças geográficas encontradas podem traduzir diferentes estilos de vida ou outros fatores ambientais.⁵ Efetivamente, a maior parte dos estudos realizados demonstra um claro aumento da incidência da DII nos países ocidentais, ao longo dos últimos anos. Não obstante, é possível constatar que a incidência e prevalência desta patologia estão a aumentar em todas as regiões do planeta, embora em diferentes escalas, o que sugere a emergência da DII como uma doença global.¹

Atualmente, a incidência de DII por 100 000 habitantes/ano varia entre 0,9 e 37 na Europa; entre 0 e 39,4 na América do Norte; e entre 0,1 e 11,3 na Ásia e Médio Oriente. Relativamente à sua prevalência por 100 000 habitantes, a DII varia entre 5,5 e 827 na Europa; 54,2 e 567,1 na América do Norte; e 5,7 e 236,2 na Ásia e Médio Oriente.⁴ Também se verificam diferenças significativas de incidência dentro do continente europeu, nomeadamente, uma incidência de DII duas vezes superior na Europa Ocidental face à Europa

de Leste,^{6,7} ainda que, nesta última, o número de casos esteja também a crescer.^{7,8} Para além disso, verifica-se que países como a Nova Zelândia e a Austrália, que partilham inúmeros fatores de risco ambientais e genéticos com as populações do Norte da Europa e da América, apresentam incidências de DII igualmente elevadas. Da mesma forma, a doença parece estar a emergir nos países que têm vindo a ocidentalizar-se, tais como a China, Coreia do Sul, Índia, Tailândia, Norte de África e Brasil.^{1,9}

Quando se observam indivíduos que migraram, antes da sua adolescência, para um país onde a incidência de DII é elevada, aqueles oriundos de uma população cuja incidência de DII é baixa apresentam uma incidência aumentada desta patologia.^{1,4,8-10} De igual modo, indivíduos que migraram para países ocidentalizados e que retornaram, posteriormente, para o seu país de origem, continuam a apresentar um risco aumentado de desenvolver DII.⁴

A prevalência da DII parece ser maior em ambientes urbanos e costeiros do que rurais e interiores, assim como maior nas classes socioeconómicas mais elevadas.^{1,4,8,11} Com efeito, a maior parte dos estudos epidemiológicos mostra que, quando a incidência da DII começa a aumentar numa dada região, este aumento ocorre, sobretudo, entre indivíduos de estratos sociais mais elevados, acabando por tornar-se ubiqüitária com o tempo.¹

A DII regista a sua maior incidência entre caucasianos e judeus, embora esteja a aumentar entre hispânicos e asiáticos. No que diz respeito à sua distribuição por género, o rácio mulher:homem é de 1:3 para a CU e de 1:5 para a DC. Quanto à sua distribuição etária, a DII afeta essencialmente os jovens adultos, sendo o pico da sua incidência entre a 2.^a e a 4.^a décadas de vida.⁴ Apesar disso, uma percentagem significativa dos casos é diagnosticada em idade pediátrica.⁵ Na verdade, desde há três décadas que se tem assistido ao aumento progressivo da sua incidência em grupos etários cada vez mais jovens, não sendo raro o diagnóstico antes dos 10 anos de idade, algo que pode estar igualmente relacionado com alterações nos fatores de risco ambientais.^{9,12}

Tal como se verifica mundialmente, em Portugal, a incidência da DII aumentou nas duas últimas décadas, particularmente, entre a população pediátrica.^{5,13}

Relativamente à sua distribuição familiar, a DII apresenta um componente familiar em apenas 5 a 16% dos doentes.^{4,14,15} Nos restantes, a DII constitui uma patologia esporádica, sendo o risco de um outro familiar em 1.º grau vir a desenvolver DII de cerca de 10%. Caso os dois membros de um casal sejam afetados pela DII, a probabilidade de a sua descendência ser igualmente afetada pela doença é de 36%. Já em estudos com gémeos monozigóticos, observa-se uma concordância de 38 a 58% para a DC e de apenas 6-16% para a CU. Por outro lado, as investigações realizadas com gémeos dizigóticos revelam uma concordância muito inferior, nomeadamente, de 4% e 2% para a DC e para a CU, respetivamente.⁴ Do mesmo modo, embora a concordância para o tipo de DII entre os membros de uma mesma família seja o mais frequente, esta não é regra.¹⁶

A taxa de cirurgias realizadas no contexto da DII tem vindo a diminuir nos últimos anos, sobretudo, devido à introdução de terapêuticas médicas mais eficazes. Contudo, o risco de mortalidade dos doentes com DC encontra-se aumentado em 50% face à população geral, embora tal não aconteça na CU. Além disso, verifica-se que 25 a 50% da mortalidade em indivíduos com DII se deve a complicações relacionadas com a doença, com destaque para as complicações pós-operatórias, bem como carcinomas intestinais e extra-intestinais, cuja incidência está significativamente aumentada nestes doentes.¹⁷

3. Etiopatogenia

Ao longo dos últimos anos, assistiu-se a um indubitável progresso no que respeita ao conhecimento sobre a patogenia da DII. Apesar de a sua etiologia permanecer desconhecida, sabe-se que a doença se caracteriza por uma relação desregulada entre a flora microbiana intestinal, as células epiteliais do intestino e o sistema imunológico da mucosa. Cada um destes principais fatores é, por sua vez, afetado por fatores genéticos e ambientais, que determinam o risco de desenvolver a doença.^{4,18,19} Neste sentido, a DII surge de uma interação complexa entre estes componentes, sendo que nenhum deles, isoladamente, detém a capacidade de causar a doença.^{18,20}

O trato gastrointestinal constitui uma das maiores barreiras e, simultaneamente, uma das maiores portas para o meio externo ao organismo, tal como acontece com a pele, as vias aéreas e o trato genitourinário. Os principais componentes destes órgãos-barreira são o sistema imunológico das mucosas, com tendência para a tolerância, e o tecido linfóide subjacente, preparado para reagir. Devido a estas funções de proteção contra as agressões externas, a inflamação desencadeada nestes locais é constitutiva, podendo ser aumentada se o equilíbrio entre as forças pró e anti-inflamatórias for corrompido.²⁰ A etiologia da DII encontra-se, assim, na dependência de uma resposta inflamatória crónica inadequada, dirigida contra a flora microbiana intestinal de um hospedeiro geneticamente suscetível,^{21,22} que é perpetuada pela existência de determinadas alterações na barreira epitelial intestinal e no sistema imunológico da mucosa, culminando na destruição dos seus tecidos.²⁰

3.1. Genética

O conhecimento genético acerca da DII evoluiu consideravelmente nos últimos 20 anos, durante os quais foram descritos 163 genes que lhe estão associados.²³ De entre estes, 23 encontram-se relacionados com a CU, 30 com a DC e os restantes com ambas as entidades.¹⁹ Na generalidade, os genes identificados podem ser agrupados em três categorias: aqueles envolvidos na resposta imunológica inata, tais como os genes NOD2/CARD15 e ATG16L1; os que estão implicados na regulação da resposta imunológica adquirida, como o IL23R; e aqueles que se relacionam com as alterações da barreira mucosa, como os genes ECM1, CDH1, HNF4A e LAMB1.^{24,25} Contudo, embora o incontestável progresso genético no que respeita a esta patologia pareça prever que muitos outros genes subjacentes à DII poderão ainda estar por descrever, os estudos de sequenciação genómica realizados indicam que apenas alguns genes estarão por ser descobertos.

A incessante pesquisa desenvolvida nesta área tem como principais propósitos a identificação de fatores de risco genéticos para o desenvolvimento da doença, bem como a definição de subgrupos de doentes em termos de prognóstico e de resposta a determinadas terapêuticas.¹⁹ Deste modo, foi possível estabelecer que, além de a DII se tratar de uma patologia multifatorial, os genes implicados na sua etiopatogenia assumem uma penetrância reduzida, pelo que um grande número de alterações deverá estar presente para que a doença se manifeste.²⁰ Ainda assim, os 163 genes identificados explicam apenas cerca de 25% da hereditariedade associada à DII, proporção esta que não sofreria um aumento substancial, mesmo que estivessem ainda por reconhecer novas associações genéticas.¹⁹ Todavia, apesar deste reduzido componente hereditário, fenómeno conhecido como “hereditariedade perdida”, ter um ou mais familiares em 1.º grau com DII constitui um fator de risco com maior

relevância do que qualquer fator ambiental.¹⁵ Por estes motivos, preconiza-se que se encontrem implicadas inúmeras interações gene-gene e gene-ambiente,¹⁹ visto que os fatores ambientais poderão ser suficientes para despoletar o desenvolvimento da doença, por exemplo, induzindo alterações fenotípicas na resposta imunológica inata semelhantes àsquelas causadas pelos polimorfismos genéticos associados à DII.²⁴ Porém, o desenvolvimento de estudos de interação biológica entre os referidos fatores é extremamente complexo, o que faz com que a utilidade clínica destes achados genéticos seja ainda reduzida.^{4,19}

3.2. Sistema imunológico

Os principais componentes estruturais do sistema imunológico da mucosa intestinal estão presentes ao nascimento, embora a sua maturidade funcional não esteja completa até à fase inicial da adolescência. Desta forma, a variabilidade individual no que respeita ao desenvolvimento deste sistema encontra-se fortemente subordinada às influências do meio externo.²⁶

A homeostasia imunológica intestinal depende da regulação ativa e recíproca entre o microbioma luminal e as diferentes células imunológicas e não-imunológicas pertencentes à mucosa. Assim sendo, quer as células epiteliais quer as células de Paneth, células dendríticas e linfócitos B e T libertam um conjunto de fatores solúveis que regulam a qualidade e a quantidade que caracteriza a flora local. Por seu turno, o microbioma controla e determina o desenvolvimento de folículos linfoides, a produção de anticorpos e a presença de células imunológicas, na mucosa intestinal.¹⁹ Além disso, a mucosa tem de ser capaz de desenvolver uma resposta intensa aos agentes patogénicos, mantendo, simultaneamente, tolerância a uma vasta variedade de antigénios não-patogénicos, oriundos da dieta e da flora comensal.²⁶ Consequentemente, qualquer alteração num destes componentes da interface luminal tem o potencial de modificar este equilíbrio e de despoletar uma reação inflamatória.¹⁹

A resposta imunológica que caracteriza a DC é predominantemente conduzida pelas células T auxiliares (T_h) 1 e 17, mediadas por elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF) α , interferão (IFN) γ e interleucinas (IL) 12 e 17A. Por outro lado, a CU apresenta uma resposta T_h-2 atípica, definida pela produção aumentada de IL-5 e IL-13 e produção diminuída de IL-4.^{19,22,26} As células B também assumem um papel importante enquanto produtoras dos anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e anticitoplasma de neutrófilos perinuclear (p-ANCA), que têm vindo a ser utilizados como marcadores serológicos da DC e da CU, respetivamente, embora a sua sensibilidade seja altamente questionável.²⁰

Para além da imunidade adquirida, estão descritas várias alterações relacionadas com o reconhecimento inato das bactérias pertencentes à flora, nomeadamente, ao nível das proteínas NOD2, ATG16L1 e IRGM e dos recetores tipo-*toll* (TLR) 4 e 5. Estas alterações ocorrem na DC mas não na CU, tendo ainda sido encontrados, na primeira, defeitos funcionais dos macrófagos e do recrutamento de neutrófilos.^{19,24} Na verdade, a relevância atribuída à imunidade inata na etiopatogenia da DII e das restantes doenças autoimunes tem vindo a crescer, podendo até ultrapassar a importância reconhecida à resposta adquirida.¹⁹

Assim, todo o conjunto das alterações imunológicas presentes na DII é responsável pela perda de tolerância aos antigénios não-patogénicos e pela consequente inflamação.^{19,22,26}

Os estudos nesta área permitiram então o desenvolvimento das terapêuticas biológicas, as quais apresentam maior eficácia na indução e manutenção da remissão da doença e possuem menos efeitos laterais do que a imunossupressão com corticoterapia.¹⁹

3.3. Flora intestinal

A população microbiana que habita o trato digestivo encontra-se na ordem dos triliões,^{20,27} sendo constituída por cerca de 160 espécies bacterianas que diferem interindividualmente, perfazendo um total de 1150 espécies.^{24,28} Assim sendo, cada indivíduo possui uma combinação de espécies única que, contudo, assume um determinado padrão no que respeita às espécies predominantes.^{4,24,28} Com efeito, o cólon apresenta uma colonização comensal muito superior à do restante trato gastrointestinal, com marcado predomínio de anaeróbios estritos, constituindo 98% da flora. Os 2% sobranes correspondem, sobretudo, a anaeróbios facultativos, podendo ainda residir algumas espécies de leveduras e parasitas não patogénicos. As bactérias mais comumente presentes são, por ordem decrescente de prevalência, os géneros *Bifidobacterium* do filo Actinobacteria, *Eubacterium* e *Enterococcus* pertencentes ao filo Firmicutes, *Bacteroides* do filo Bacteroidetes e *Enterococcus* do filo Proteobacteria.²⁴⁻²⁹

A colonização intestinal estabelece-se aquando do nascimento e ao longo das primeiras duas semanas de vida, sofrendo ligeiras alterações após o desmame do lactente.^{24,28} Por este motivo, a sua composição é fortemente influenciada por fatores como o tempo gestacional, o tipo de parto, o aleitamento, entre outros.³⁰ A partir de então, a flora tende a manter-se relativamente estável, exceto se for sujeita a fatores exógenos que alterem o seu equilíbrio como, por exemplo, a antibioterapia ou até mesmo alterações na dieta alimentar.^{24,28,31}

Este microbioma desempenha funções essenciais, participando na modulação do metabolismo energético, fornecendo nutrientes fundamentais, estimulando o sistema imunológico intestinal, bem como prevenindo o desenvolvimento de microrganismos patogénicos por competição e inibição direta do seu crescimento.^{21,28,30}

Foram já estabelecidas associações entre a flora microbiana intestinal e a obesidade, a Diabetes *Mellitus*, doenças autoimunes e até mesmo alterações psiquiátricas. Do mesmo modo, existe atualmente evidência suficiente que permita afirmar que a composição da flora intestinal está profundamente alterada na DII, condição conhecida como disbiose.^{20,30,32} Apesar de estarem descritas algumas dissemelhanças relativamente à constituição das populações bacterianas que compõem as floras intestinal e fecal, é o microbioma intestinal que assume maior relevo na etiopatogenia da DII, sendo este o local em que a doença se desenvolve. Ainda assim, as investigações desenvolvidas tendem, por motivos práticos, a debruçar o seu estudo sobre a composição da flora fecal, assumindo que esta reflete o microbioma a montante. Neste contexto, foram encontradas diferenças consistentes entre a flora fecal de doentes com DII e de indivíduos saudáveis.^{24,33}

Em primeiro lugar, enquanto este microbioma se mantém estável ao longo do tempo em indivíduos saudáveis, são observadas variações temporais significativas na flora fecal de doentes com DII.²⁴ Além disso, há uma redução significativa da biodiversidade desta flora, quer na DC quer na CU, que registam ainda diferenças interindividuais relevantes, nomeadamente, no que respeita aos microrganismos predominantes, o que não ocorre em indivíduos saudáveis.^{24,29} Nestes últimos, os filos bacterianos mais prevalentes, Firmicutes e Bacteroidetes, contribuem para a produção de substratos metabólicos epiteliais de extrema

importância, tais como os ácidos gordos de cadeia curta, em particular, acetato, propionato e butirato. Estes compostos possuem funções anti-inflamatórias e imunorreguladoras, sem os quais as células epiteliais desenvolvem fenómenos de autofagia, levando à disrupção da integridade epitelial.^{24,27,34,35} Porém, tanto na DC quanto na CU, está documentado um aumento relativo do filo Proteobacteria, no qual se incluem enterobactérias como a *Escherichia coli*, assim como uma redução das bactérias dos filios Firmicutes e Bacteroidetes, sobretudo, na DC. Estas alterações levam, assim, à diminuição dos ácidos gordos de cadeia curta, comprometendo a homeostasia epitelial.^{24,33} Está ainda descrito, nos doentes com CU, um aumento populacional de bactérias produtoras de sulfatases degradadoras de mucina, que conduz à degradação do revestimento mucoso de proteção do epitélio intestinal.^{28,36} Também se verifica um aumento da condição auxotrófica, bem como do *stress* oxidativo e da produção de toxinas, fatores que parecem estar igualmente na origem da inflamação em causa.^{34,37}

Para além disso, registaram-se diferenças significativas entre a flora fecal de indivíduos com DC quando comparados com familiares não afetados pela doença. Estes achados são ainda consistentes com estudos desenvolvidos em gémeos monozigóticos discordantes para a DC, verificando-se diferenças igualmente significativas entre a flora fecal dos gémeos afetados e dos respetivos gémeos saudáveis.

Todavia, atualmente não é possível afirmar com certeza se as variações relatadas representam um fenómeno primário ou secundário, visto que são igualmente observadas alterações na flora fecal na colite infecciosa e em modelos de colite inflamatória induzida. Por este motivo, a disbiose documentada na DII pode ocorrer como consequência da inflamação presente ao invés de constituir um evento primário. Por outro lado, o facto de se observar uma instabilidade temporal da flora e um padrão de disbiose específico, bem como alterações consistentes que caracterizam a flora fecal na fase ativa e na fase quiescente da doença abonam a favor de um processo primário.²⁴

3.4. Barreira epitelial

De forma a prevenir a ocorrência de inflamação, evitando o contacto entre os antigénios luminiais e o tecido linfoide hiperreativo que subjaz à mucosa, a integridade epitelial e a produção de substâncias defensoras são essenciais, mantendo a função de barreira do intestino. Efetivamente, na DC, está descrita uma redução de 50% na secreção epitelial de defensas, sendo facilmente compreensível o facto de esta função se encontrar alterada na DII.²⁰ Do mesmo modo, as alterações da composição da flora comensal anteriormente referidas contribuem para o compromisso da função de barreira do epitélio intestinal, expondo o epitélio e desencadeando processos de ordem inflamatória, através da disrupção da relação mutualística entre o hospedeiro humano e a sua flora intestinal.^{27,28,36,38}

II. Fatores ambientais

Vários estudos epidemiológicos comprovam o aumento exponencial da incidência da DII, nos últimos 50 anos, sobretudo, nas nações industrializadas, mas também nos países em desenvolvimento, o que a torna um importante problema de saúde à escala global. Se o aumento do número de novos casos de DII traduz um maior risco ambiental ou apenas uma melhoria das técnicas diagnósticas aliada a um maior índice de suspeição, tal facto permanece por esclarecer.⁵ Contudo, o rápido aumento da incidência desta patologia sugere a preponderância dos fatores ambientais, uma vez que as alterações genéticas necessitariam de um maior intervalo de tempo para se manifestarem.^{5,39} Além disso, o seu pequeno componente familiar e a reduzida concordância observada em estudos com gémeos monozigóticos indicam que os fatores ambientais desempenham um papel preponderante no desenvolvimento da doença.^{4,14,15,40} Também os resultados obtidos em estudos migratórios apontam para a influência do ambiente no desenvolvimento da DII,^{1,2,8-10} para além de que, apesar de a incidência e a prevalência desta patologia estarem a aumentar em todas as regiões do planeta, as diferenças geográficas encontradas parecem traduzir diferentes estilos de vida ou outros fatores ambientais.^{1,5}

Neste sentido, são abordados, em seguida, diversos fatores ambientais e a sua relação com o desenvolvimento de DII. Note-se que, embora inúmeras variantes genéticas e imunológicas influenciem, simultaneamente, o risco de CU e de DC, muitas outras são específicas de uma destas entidades, o que poderá estar na dependência das diferenças encontradas na relação entre os fatores ambientais descritos e cada uma das referidas patologias.

1. Estilo de vida

1.1. Dieta

A dieta tem a capacidade de alterar o microambiente intestinal, pelo que se pensa que esta terá uma importante influência no desenvolvimento da DII, podendo potencializar ou diminuir o seu risco.^{31,41-45} Os estudos epidemiológicos confirmam o aumento da sua incidência em países desenvolvidos e em desenvolvimento, paralelamente à ocidentalização do estilo de vida das suas populações, nomeadamente, no que diz respeito aos hábitos alimentares.^{43,46-48} Desta forma, o consumo de proteína animal e de lípidos, nomeadamente, ácidos gordos saturados e poli-insaturados do tipo ómega-6 tem sofrido um aumento considerável, ao passo que a ingestão de ácidos gordos poli-insaturados do tipo ómega-3, bem como de cereais integrais, vegetais e fruta tem vindo a diminuir.^{43,48,49}

Por estes motivos, inúmeros estudos observacionais têm vindo a ser realizados no sentido de identificar padrões alimentares que contribuam para o risco de DII.

1.1.1. Proteína animal

Os estudos analisados chegaram a conclusões semelhantes, na medida em que relataram que o consumo elevado de proteínas, sobretudo, de origem animal se encontra associado a um risco significativamente superior de DII.^{31,44,50,51} Além disso, esta associação parece ser mais

evidente relativamente às carnes vermelhas do que às carnes processadas e carnes brancas.⁴⁴ No entanto, os estudos falham em estabelecer uma relação dose-resposta, devido à heterogeneidade entre si, no que respeita à estratificação do consumo de carne.^{44,50}

Os autores defendem que a resposta para esta aparente correlação pode ser encontrada em diferentes mecanismos, nomeadamente, no que respeita ao poder inflamatório do heme contido na carne, no seu conteúdo em agentes mutagénicos como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos após ser cozinhada, bem como na presença concomitante de um elevado teor lipídico, o qual pode estar associado a um maior risco de DII.^{31,44} Além disso, foi ainda proposto que a carne constitua um veículo para bactérias com um papel relevante no desenvolvimento de DII, para além de os antibióticos utilizados na sua produção poderem ainda afetar a homeostasia intestinal dos seus consumidores.³¹

1.1.2. Lípidos

A ciência apoia a relevância do reduzido consumo de ómega-3 no desenvolvimento da DII, visto que se encontra provado que este ácido gordo desempenha um papel anti-inflamatório e imunorregulador. Por outro lado, o carácter pró-inflamatório do ómega-6 não está absolutamente estabelecido.^{43,52} De forma semelhante, as gorduras trans assumem características pró-inflamatórias, podendo igualmente relacionar-se com a DII.⁵³

Assim, os estudos publicados são unânimes em concluir que a ingestão elevada de lípidos totais, de ácidos gordos insaturados do tipo trans e de ácidos gordos poli-insaturados, incluindo o ómega-6, se encontra associada a um risco aumentado de CU.^{31,43,50,54} Alguns autores referem ainda que tal consumo mais do que duplica esse risco, com a ressalva de que esta medida possa estar subestimada. Além disso, os autores referem que, admitindo que a relação possa ser causal, pela plausibilidade biológica e epidemiológica, 30% de todos os casos de CU poderão ser atribuídos ao consumo excessivo de ómega-6.⁵⁵ Já o consumo elevado de ómega-3, assim como de um rácio elevado de ómega-3:ómega-6 mostrou ter um efeito protetor contra a CU.^{31,43} Todavia, as mesmas conclusões relativamente à DC não são partilhadas por todos os estudos, não se estabelecendo uma associação clara entre aqueles fatores e a patologia.^{43,50}

1.1.3. Fibra e vegetais/fruta

Tal como é já conhecido, a fibra fermentável ingerida através da alimentação é metabolizada pelas bactérias da flora intestinal, produzindo ácidos gordos de cadeia curta, os quais possuem propriedades anti-inflamatórias. Do mesmo modo, a fibra desempenha um papel vital na manutenção desta flora e, por conseguinte, da função de barreira do intestino. Por estes motivos, parece provável que este composto influencie o risco de DII.^{49,56} Por sua vez, os vegetais e a fruta são, além de fonte de fibra, ricos em antioxidantes, podendo proteger do *stress* oxidativo associado a esta patologia.⁵⁷

As investigações desenvolvidas neste campo são consistentes em afirmar que uma alimentação rica em fibra reduz significativamente o risco de desenvolver DC,^{49,50,58-62} o qual chega a ser 40% inferior,⁴⁹ tendo ainda sido possível estabelecer uma relação dose-resposta significativa entre a ingestão de fibra e a diminuição do risco de DC.⁶⁰ Quanto à CU, alguns autores concluíram existir um efeito protetor semelhante,^{50,58,59,61} enquanto outros demonstraram que esse efeito é menos evidente⁶⁰ ou até ausente.⁴⁹

Os vegetais e a fruta provaram diminuir o risco de DII,^{49,50,58,60} estando os vegetais associados a uma redução do risco mais evidente para a CU e a fruta para a DC^{49,50} embora nem todos os autores relatem estas diferenças.^{58,60}

1.2. Obesidade

O tecido adiposo mesentérico dos indivíduos com DII apresenta alterações morfológicas e funcionais, designadamente, um maior infiltrado imunológico, contribuindo para a resposta inflamatória intestinal e sistémica que caracteriza a patologia.⁶³ Do mesmo modo, a obesidade está associada ao aumento da inflamação no tecido adiposo, podendo, assim, contribuir para a ocorrência da DII.⁵⁴ Além disso, a obesidade condiciona uma disbiose intestinal, tal como ocorre na DII, exibindo menor diversidade da flora e alterações nos filos bacterianos predominantes.^{64,65}

A prevalência da obesidade nos doentes com DII parece estar a aumentar, paralelamente ao seu aumento na população geral,^{66,67} para além de que outros fatores confundidores que muitas vezes se associam à obesidade, tais como a dieta hiperlipídica, tornam difícil perceber se haverá uma relação entre ambas as patologias, pelo que esta permanece inconclusiva.⁵⁴ Contudo, alguns autores sugerem que a obesidade possa ter implicações no desenvolvimento da DII, particularmente, em idade pediátrica.⁶⁸

1.3. Atividade física

A atividade física regular, inclusivamente, durante a infância mostrou reduzir o risco de desenvolver DII. O grau de evidência desta redução foi maior para a DC,⁶⁹⁻⁷¹ tendo alguns autores demonstrado uma diminuição de 44% do risco. Além disso, esta associação parece ser independente do efeito do índice de massa corporal (IMC), pelo que esse não será um fator confundidor.⁶⁹

Os estudos recentes supõem que a atividade física regular induza mecanismos de autofagia e de regulação imunológica, responsáveis pela redução da inflamação, através, por exemplo, das citocinas anti-inflamatórias libertadas aquando da contração muscular esquelética, conhecidas como miocinas.^{70,72,73}

1.4. Sono

Nas últimas décadas, os distúrbios do sono tornaram-se um problema de saúde bastante prevalente, afetando, atualmente, uma grande parte da população ocidental.⁷⁴ Além de muitos outros efeitos adversos, estudos recentes demonstraram que as perturbações do sono e a disrupção do ritmo circadiano desencadeiam a ativação de citocinas pró-inflamatórias, podendo conduzir a patologias como a DII.⁷⁴⁻⁷⁶

Todavia, foi encontrado apenas um estudo observacional que se debruçou sobre este tema. Esse estudo foi do tipo prospetivo e verificou que uma duração do sono inferior a 6 horas e superior a 9 horas diárias está associada a um risco acrescido de CU, não modificando, porém, o risco de DC. Os autores advogam que essa diferença poderá ser explicada pelo facto de os mecanismos de desregulação imunológica motivados pelos distúrbios do sono apresentarem maior concordância com as variantes imunológicas especificamente implicadas na CU e não na DC.⁷⁷

1.5. Tabaco

O tabaco foi o primeiro fator de risco a ser inequivocamente associado à DII, sendo também o mais estudado. As investigações nesta área propõem que este efeito advinha da geração de um *stress* oxidativo mediado por radicais-livres, bem como de alterações imunológicas e da composição do microbioma intestinal, influenciados pelo fumo do tabaco e ocasionando resultados divergentes na CU e na DC, de acordo com as particularidades genéticas e imunológicas que as distinguem.^{78,79}

Desta forma, os estudos realizados revelam unanimidade no que respeita à associação do tabaco a um risco acrescido de DC e a um risco paradoxalmente reduzido de CU,^{61,71,80-83} inclusivamente demonstrada em estudos envolvendo gémeos monozigóticos discordantes para a presença de DII.⁸⁴ O risco de DC parece, assim, ser duas vezes superior nos atuais fumadores, comparativamente a indivíduos que nunca fumaram, observando-se ainda um efeito dose-resposta. Por sua vez, os ex-fumadores apresentam um aumento do risco de DC de menor magnitude.⁸¹ Inversamente, o tabaco exerce um efeito protetor contra a CU e a cessação tabágica encontra-se associada a um aumento do risco desta patologia.^{71,81,82} Alguns autores referem que esse risco aumenta significativamente durante 2 a 5 anos após a cessação do consumo, podendo permanecer elevado por 20 anos ou mais.⁸¹

Apesar disso, existem algumas controvérsias no que respeita ao facto de a exposição ao fumo do tabaco no período pré-natal ou na infância ser ou não ser um fator de risco para o desenvolvimento de DC e de CU. Assim, enquanto certos autores relatam a existência dessa associação,⁸⁵⁻⁸⁷ uma meta-análise que compreendeu 13 estudos observacionais não demonstrou qualquer evidência.⁸⁸

2. *Stress* e humor deprimido

O *stress* psicológico e os sintomas depressivos têm sido apontados como fatores etiológicos para a DII, uma vez que, tanto em situações agudas como crónicas, detêm a capacidade de alterar a função imunológica e o microbioma intestinal.^{39,57,89}

Os estudos realizados neste campo parecem relacionar eventos de *stress* e sintomas depressivos com um risco acrescido de DII, sobretudo, para a DC,^{62,90,91} embora os resultados não sejam unânimes.^{71,92} Contudo, pelo seu carácter predominantemente retrospectivo ou pela análise restrita a eventos de vida major, estes estudos encontram-se particularmente suscetíveis a vieses de memória ou de causalidade reversa, o que torna difícil atribuir importância aos seus resultados.

3. Poluição atmosférica

A emergência da DII nos países ocidentais, ocorrida entre as décadas de 40 e 80, correlaciona-se com uma era caracterizada pelo aumento exponencial da poluição ambiental, prévia à implementação de medidas ambientais reguladoras. De igual modo, nos países em desenvolvimento, a sua crescente incidência é coincidente com a industrialização daqueles.³⁹ Adicionalmente, os níveis atmosféricos elevados de material particulado, ingerido através das vias respiratórias ou de alimentos e água contaminados, encontram-se associados a alterações da flora intestinal e ao desenvolvimento de uma resposta pró-inflamatória, pelo que se pensa que possam estar implicados na DII.^{39,93}

Relativamente a esta hipótese, escasseiam investigações recentes em humanos, tendo sido realizado um estudo que demonstrou o aumento do risco de CU e de DC perante níveis elevados de poluição atmosférica, particularmente relevante em crianças e jovens,⁹⁴ bem como um estudo em modelos animais cujas conclusões foram semelhantes.⁹⁵

4. Vitamina D

Na última década, a importância da vitamina D deixou de ser reduzida ao metabolismo do cálcio e ao consequente papel músculo-esquelético, para passar a estender-se a muitas outras ações, nomeadamente, no que respeita às influências que exerce na resposta imunológica, na integridade epitelial intestinal e na composição da flora comensal do intestino. No que concerne à DII, o défice de vitamina D pode constituir uma consequência direta ou indireta daquela patologia, por motivos vários. No entanto, tem vindo a propor-se que a carência desta vitamina possa desempenhar uma função etiopatogénica na DII.⁹⁶⁻⁹⁹

Em primeiro lugar, está documentado um gradiente norte-sul quanto à incidência da DC, pelo que viver em regiões expostas a um menor grau de raios ultravioleta se associa a um risco acrescido para aquela patologia, na medida em que a exposição solar é um preditor importante dos níveis de vitamina D. Contudo, nem sempre se observa esse efeito para a CU.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Além disso, foi desenvolvido um estudo prospetivo de grande dimensão que comprovou que indivíduos com níveis de vitamina D pertencentes ao quartil mais elevado (cuja média foi de 32 ng/mL) possuem um risco reduzido de DC, comparativamente àqueles com níveis de vitamina D referentes ao quartil mais baixo (cuja média foi de 22 ng/mL). Este efeito protetor não foi, todavia, objetivado para a CU, o que parece ser consistente com os resultados das investigações geográficas acima descritos.¹⁰³

5. Infecções gastrointestinais

À luz da hipótese da higiene, a melhoria das condições sanitárias e, por conseguinte, a redução da exposição a microrganismos entéricos durante a infância conduzem a desequilíbrios imunológicos, podendo contribuir para a ocorrência de doenças autoimunes, tais como a DII. Esta teoria explica, assim, a crescente incidência daquela patologia, inclusivamente, nos países em desenvolvimento que vêm a sofrer uma ocidentalização progressiva nos últimos anos. No entanto, essa associação parece estar na dependência do microrganismo em causa, pelo que alguns agentes patogénicos foram, por outro lado, relacionados com um risco aumentado de DII. Ainda assim, fatores como a maior taxa de utilização de antibióticos registada nos países desenvolvidos, a maior propensão para a colonização patogénica motivada pela disbiose intestinal característica da DII, bem como vieses de memória e de diagnóstico tornam difícil a interpretação dessa associação.^{9,84,104,105}

A colonização gástrica pela bactéria *Helicobacter pylori* tem sido referida como fator protetor para a CU e para a DC, devido à regulação da expressão de mediadores anti-inflamatórios que aquela determina. Este efeito parece ser significativo mesmo entre crianças que não foram previamente expostas a antibacterianos.¹⁰⁶⁻¹¹⁰

Do mesmo modo, a colonização por parasitas helmintes mostrou reduzir o risco de DII, o que parece ter igualmente que ver com a resposta anti-inflamatória por estes ocasionada.^{89,111}

Certas patologias observadas noutros animais estabelecem um paralelismo clínico com a DII, tais como a paratuberculose, a qual corresponde a uma enterite infecciosa crónica causada pela bactéria *Mycobacterium avium* subespécie *paratuberculosis*, que afeta o gado e apresenta várias semelhanças com a DC.¹¹² Neste sentido, alguns autores demonstram a existência de uma associação entre esta patologia e a colonização pela bactéria, ainda que permaneça inconclusivo se tal associação é causal ou coincidente.^{113,114}

Também as bactérias *Salmonella* e *Campylobacter* poderão ter um papel no desenvolvimento da DII, sendo que certos autores descrevem um risco significativamente superior de CU e de DC, sobretudo, no primeiro ano após a infeção.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Além disso, o uso comum de sistemas de refrigeração alimentar permite o crescimento de bactérias psicrófilas presentes na carne, tais como a *Listeria monocytogenes* e a *Yersinia enterocolitica*, que parecem estar implicadas num aumento do risco de DII.^{31,111}

6. Período neonatal

A contribuição da exposição a fatores de risco para a DII durante o período gestacional e nos primeiros meses de vida tem sido alvo de vários estudos, pelo que se pensa que os acontecimentos e fatores ambientais ocorridos neste espaço de tempo possam estabelecer uma associação com o desenvolvimento posterior da doença.¹¹⁸⁻¹²¹

6.1. Sazonalidade do nascimento

A exposição a fatores de risco para a DII tem grande impacto no desenvolvimento de alterações ao nível da flora e restante homeostasia da mucosa intestinal durante o primeiro ano de vida. Certos fatores variam em prevalência e intensidade ao longo do ano, pelo que a época do ano em que se dá o nascimento do bebé determina se este enfrentará tais fatores no primeiro ou no segundo semestre da sua vida¹²¹ ou até se esteve ou não exposto a eles durante o desenvolvimento intrauterino.^{118, 120} Se um destes períodos for especialmente crítico para o desenvolvimento da regulação autoimunológica, as perturbações que mais frequentemente se associam a esse período crítico poderão conduzir a variações na incidência de doenças autoimunes de acordo com a época do ano em que ocorreu o nascimento do indivíduo.¹²¹

Nos últimos anos, os estudos realizados no sentido de perceber se existe uma relação entre a época do ano em que o indivíduo nasce e o desenvolvimento futuro de DII têm mostrado resultados contraditórios. Efetivamente, os estudos publicados referem tanto o verão como o inverno ou a primavera como a época de natalidade com maior associação ao desenvolvimento de CU e de DC,¹¹⁸⁻¹²³ havendo ainda aqueles que não tenham observado qualquer variação sazonal no nascimento destes doentes.¹²⁴⁻¹²⁶ Alguns autores explicam a heterogeneidade destes resultados com base nas diferenças entre o património genético das variadas raças, assim como entre os fatores ambientais desencadeantes que atuam nas diversas áreas geográficas, não colocando de parte a existência desta associação.¹²⁷ Além disso, ressalvam ainda que, tratando-se de uma patologia cuja etiologia é multifatorial, seria surpreendente caso se demonstrasse que a sazonalidade do nascimento detém um grande efeito no desenvolvimento da doença.¹²¹

6.2. Tipo de parto

O recém-nascido adquire a sua flora intestinal, primariamente, através do contacto com a mãe. Durante o parto vaginal, é transmitido ao bebé um inóculo substancial proveniente da flora materna vaginal e intestinal, que serve de guia para a colonização neonatal. Assim, durante o primeiro ano de vida, a flora intestinal dos bebés nascidos por parto vaginal ou por cesariana apresenta diferenças significativas, no sentido em que a flora dos primeiros se assemelha à flora vaginal materna e apresenta maior diversidade, enquanto a flora dos últimos é mais semelhante à da pele da mãe. Estas diferenças refletem-se no desenvolvimento imunológico de defesa e de tolerância do lactente durante o primeiro ano de vida e são detetadas até aos 7 anos de idade.¹²⁸

Não obstante, os estudos publicados nesta área não apresentam conclusões coerentes. Alguns destes estudos mostraram que a associação entre o tipo de parto e o desenvolvimento de DII não se encontrava presente.^{129,130} Por seu turno, outros referem uma associação positiva entre o parto por cesariana e a DC, ainda que não tenham conseguido provar o mesmo para a CU.¹³¹ Apesar disso, estudos de maior dimensão concluíram que o risco de DII é cerca de 1,2 vezes superior em indivíduos nascidos por cesariana do que naqueles que nasceram por parto vaginal.^{132,133}

6.3. Aleitamento materno

O leite materno é um estímulo determinante para que ocorra uma colonização bacteriana intestinal apropriada, a qual é necessária para o desenvolvimento adequado da imunidade intestinal.^{134, 135} Por conseguinte, a composição da flora intestinal difere entre lactentes alimentados através do leite materno e lactentes cuja alimentação foi constituída por fórmula adaptada. Assim, parece plausível que o aleitamento materno tenha um efeito protetor relativamente ao posterior desenvolvimento desta patologia em indivíduos suscetíveis.^{136, 137}

Com efeito, os estudos recentemente publicados tendem a concluir que o aleitamento materno exclusivo possui um papel protetor para a CU e para a DC. Embora o período mínimo de aleitamento associado a tal efeito difira entre os diversos estudos, tendo variado entre os 3 e os 12 meses,^{61,70,71,138-140} alguns autores descrevem ainda a presença de uma relação dose-resposta.^{138,140} Ainda assim, certos autores não demonstraram a existência do referido efeito protetor.¹⁴¹

7. Vacinação

A vacinação administrada na infância constitui mais uma das hipóteses alvo de estudo no que respeita ao desenvolvimento da DII, em especial, à sua emergência entre a população pediátrica.¹⁴² As teorias propostas para esta relação prendem-se com a possibilidade de a diminuição da prevalência das doenças infecciosas da infância favorecer as doenças imunológicas, com o eventual efeito direto no sistema imunológico que os componentes virais ou bacteriológicos presentes nas vacinas poderão exercer, bem como com o efeito dos compostos adjuvantes contidos em inúmeras vacinas, podendo estes hiperestimular o sistema imunológico, levando à sua desregulação.¹⁴³

Contudo, a maior parte dos estudos recentes relata não existir evidência que apoie uma associação entre a vacinação contra vários agentes administrada na infância e o posterior desenvolvimento de DII,^{111,140,142-144} assim como entre a vacinação na idade adulta contra o

vírus Influenza H1N1 e a patologia em estudo.¹⁴³ Ainda assim, certas investigações referem poder haver uma associação entre este fator e o risco de DII.^{61,71,145} Porém, alguns autores ressalvam que, apesar de se tratar de uma área controversa, os achados provenientes de estudos recentes com qualidade demonstram a inexistência desta associação.^{111,146}

8. Apendicectomia e amigdalectomia

Vários estudos têm vindo a debruçar-se sobre o efeito da apendicectomia e da amigdalectomia no risco de desenvolver DII, propondo que estas condições se associem a alterações no sistema imunológico da mucosa intestinal e na flora local.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

A apendicectomia parece aumentar o risco de DC,^{80,147,150} ainda que alguns autores refiram que este risco só está presente durante o primeiro ano após o procedimento, o que pode significar que, por vezes, não sendo claro, o quadro inicial da DC poderá conduzir à realização errónea de apendicectomias, ocasionando vieses de diagnóstico.¹⁵⁰ Pelo contrário, a apendicectomia tem sido consistentemente apontada como protetora de CU.^{61,80,146,147,151-153}

Relativamente à amigdalectomia, uma meta-análise recente envolveu 23 estudos, tendo concluído que esta se encontra associada a um risco superior de DC, contudo, sem influenciar o risco de CU.¹⁴⁹

9. Fármacos

9.1. Antibacterianos

O aparecimento dos antibacterianos na primeira metade do século XX revolucionou, certamente, a Medicina. Desde então, a sua prescrição cresceu exponencialmente, de forma paralela à emergência da DII.¹⁵⁴ Uma vez conhecido o papel do microbioma intestinal na etiopatogenia da DII, parece provável que a terapêutica com antibacterianos exerça influência no risco de desenvolver a patologia, devido aos seus efeitos na composição da referida flora.³⁹

Assim, as investigações desenvolvidas mostraram que o uso de antibacterianos durante o primeiro ano de vida se encontra associado a um risco até três vezes superior de desenvolver DII em idade pediátrica, o que foi mais frequentemente demonstrado para a DC do que para a CU.¹⁵⁵⁻¹⁵⁹ Foi ainda documentado um efeito dose-resposta, bem como uma relação inversa entre a idade em que ocorre a exposição a antibacterianos e o aumento do risco de DII associado.¹⁵⁸ Além disso, descobriu-se que indivíduos adultos que realizaram terapêuticas com antibacterianos nos últimos 2 a 5 anos possuem um risco acrescido de CU e de DC, observando-se igualmente uma relação dose-resposta. Não obstante, esse risco é menor do que aquele determinado pelos estudos pediátricos.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Porém, tal como referem alguns autores, estes estudos são suscetíveis a vieses de diagnóstico, na medida em que o aparecimento da DII poderá cursar com um quadro semelhante a uma infeção gastrointestinal bacteriana, motivando a terapêutica com antibacterianos, embora alguns desses investigadores tenham previsto este facto e, por isso, tenham utilizado métodos para evitar tais vieses.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

9.2. Anti-inflamatórios não-esteroides

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) têm sido apontados como fator de risco para a DII, por mecanismos que envolvem alterações das respostas imunológicas inata e adquirida e a disrupção da barreira intestinal.^{162,163}

Apesar disso, poucos trabalhos foram conduzidos no sentido de esclarecer a existência dessa associação. Um estudo prospetivo populacional revelou que a utilização regular de ácido acetilsalicílico se encontra associada a um risco 6 vezes superior de DC, embora tal relação não tenha sido documentada para a CU.¹⁶⁴ Outros autores demonstraram evidência de que o uso frequente, em doses elevadas e por períodos prolongados de AINEs, com a exceção do ácido acetilsalicílico, aumenta o risco de CU e de DC. Apesar de significativo, os autores consideram que esse aumento é pequeno, não alterando, por isso, o equilíbrio existente entre outros riscos e benefícios mais comuns e de maior significância clínica, associados aos fármacos em discussão.¹⁶²

9.3. Anticoncepcionais orais

Os anticoncepcionais orais poderão ter a capacidade de influenciar o risco de DII, através dos seus efeitos relacionados com os estrogénios. Estes alteram a permeabilidade intestinal e os níveis de estrogénios e de androgénios endógenos, potenciando o desenvolvimento de doenças autoimunes mediadas pelas células T_h-1 e T_h-2 e modificando a composição da flora intestinal.^{89,165}

Deste modo, alguns investigadores referem que a utilização de anticoncepcionais contendo estrogénios se encontra associada a um maior risco de desenvolver CU e DC, o qual é independente da redução da dose, mas reversível com a descontinuação da terapêutica.^{83,166} De forma semelhante, um estudo revelou que a endometriose se associa a uma maior frequência de CU e de DC, o que apoia a influência dos fatores hormonais no desenvolvimento da DII.¹⁶⁷ Todavia, outros autores descrevem que o risco relacionado com os anticoncepcionais combinados só é significativo para a DC,¹⁶⁸ enquanto outros não demonstram qualquer associação.^{71,146}

Por outro lado, foi provado que a terapêutica hormonal de substituição instituída em mulheres pós-menopáusicas aumenta o risco de CU mas não de DC, registando-se um efeito dose-resposta e um declínio do risco após a cessação da terapêutica.¹⁶⁹

III. Conclusão

A crescente incidência da DII, as diferenças geográficas encontradas, a sua elevada discordância familiar e entre gêmeos monozigóticos, bem como os estudos migratórios relativos à patologia sugerem a importância dos fatores ambientais no seu desenvolvimento. Inúmeros fatores têm, assim, sido apontados como protetores e de risco para a DII, embora nem todos com o mesmo grau de evidência.

Com efeito, diversos fatores relacionados com o estilo de vida têm implicações no desenvolvimento de DII, tais como a dieta, a obesidade, a atividade física regular, o padrão do sono e o tabaco. Eventos de *stress*, o humor deprimido, a poluição atmosférica e os níveis de vitamina D parecem estar também implicados na doença. A hipótese da higiene relaciona-se igualmente com a DII, pelo que a colonização gastrointestinal por determinados agentes patogénicos parece interferir no seu aparecimento. Quanto ao período neonatal, a sazonalidade do nascimento poderá estar relacionada com a DII, assim como o tipo de parto e o aleitamento materno exclusivo. A exposição passiva ao fumo do tabaco, quer no período pré-natal quer durante a infância, poderá também associar-se ao desenvolvimento de DII. De modo semelhante, a vacinação, a apendicectomia, a amigdalectomia e fármacos como os antibacterianos, os AINEs e os anticocecionais orais têm vindo a ser apontados como fatores ambientais modificadores do risco para a patologia.

Apesar das evidências já demonstradas, a etiologia da DII permanece desconhecida, visto que nenhum dos fatores abordados parece ser a sua única causa. Pelo contrário, a DII assume uma vastidão de fatores etiopatogénicos, que atuam em conjunto no seu desenvolvimento.

Contudo, grande parte dos fatores em estudo requer a execução de mais investigações, no sentido de determinar com maior certeza a existência da sua relação com a DII. Estes estudos deverão ser do tipo prospetivo, de forma a que sejam evitadas as limitações dos estudos retrospectivos e sabendo que estudos do tipo caso-controlo, nesta área, são difíceis de realizar. Simultaneamente, devem ser continuadas as investigações epidemiológicas, uma vez que estas fornecem inúmeras pistas quanto aos fatores envolvidos na DII.

Ainda assim, é possível perceber que, de um modo geral, muitos dos fatores ambientais implicados nesta patologia se relacionam com o estilo de vida, pelo que a promoção de hábitos de vida saudáveis poderá prevenir não só as doenças crónicas mais prevalentes, mas também as doenças de carácter autoimune, que se encontram em crescendo, tais como a DII.

Assim, num mundo que busca incessante e obstinadamente a cura para a doença – e, na ausência daquela, a melhor terapêutica que a silencie –, a prevenção é, não raras vezes, esquecida. Se é verdade que a incidência da DII tem vindo a aumentar nos últimos anos, também os hábitos do ser humano e o meio no qual este se inclui e que ele próprio é capaz de mutar têm sofrido inúmeras alterações. A identificação dos principais fatores ambientais que contribuem para o desenvolvimento de DII e, portanto, para o crescimento exponencial desta doença nas últimas décadas, poderá ser a chave para travar uma doença crónica com tamanho impacto na saúde e qualidade de vida do indivíduo e, em última instância, nos encargos públicos com a saúde. Desta forma, chama-se, uma vez mais, a atenção dos cuidados de saúde para a importância da educação para a saúde no âmbito da prevenção primária e relembra-se ao Homem a sua condição de criação – ao invés de criador – da Natureza.

Referências bibliográficas

1. Bernstein C, Eliakim A, Fedail S, et al. Inflammatory Bowel Disease. Global Guidelines. World Gastroenterol Organ 2015;
2. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neumann H, Neurath MF. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. World J Gastroenterol 2015;21(1):21–46.
3. Guindi M, Riddell R. Indeterminate Colitis. J Clin Pathol 2004;57(12):1233–44.
4. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al., editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19.^a Ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
5. Fernandes A, Bacalhau S, Cabral J. Doença Inflamatória Intestinal pediátrica: uma patologia em crescendo? Acta Med Port 2011;24(Suppl 2):333–8.
6. Burisch J, Pedersen N, Cukovi -Cavka S, et al. East-West gradient in the incidence of Inflammatory Bowel Disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut 2014;63(4):588–97.
7. Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis: occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a european population-based inception cohort. Dan Med J 2014;61(1):B47–78.
8. M'Koma A. Inflammatory Bowel Disease: an expanding global health problem. Clin Med Insights Gastroenterol 2013;6:33–47.
9. Long M, Ponder A. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. Clin Epidemiol 2013;5:237–47.
10. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, et al. Inflammatory Bowel Disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2015;110(4):553–63.
11. Carpio D, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, et al. Influence of urban/rural and coastal/inland environment on the prevalence, phenotype, and clinical course of Inflammatory Bowel Disease patients from northwest of Spain: a cross-sectional study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27(9):1030–7.
12. Pereira F, Lopes AIG, Trindade E. Gastreenterologia pediátrica: aspetos práticos. Soc Port Endosc Dig Secç Espec Endosc Pediátrica 2010;
13. Machado C, Martinho I, Laranjeira C, et al. Incidence of pediatric Inflammatory Bowel Disease in Minho (Portugal) is increasing. UEG Week 2014 Poster Presentations. United Eur Gastroenterol J 2014;2(Suppl 1):A132–605.
14. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, et al. Familial risk of Inflammatory Bowel Disease: a population-based cohort study 1977–2011. Am J Gastroenterol 2015;110(4):564–71.
15. Gordon H, Moller FT, Andersen V, et al. Heritability in Inflammatory Bowel Disease: from the first twin study to genome-wide association studies. Inflamm Bowel Dis 2015;21(6):1428–34.

16. Cabré E, Mañosa M, García-Sánchez V, et al. Phenotypic concordance in familial Inflammatory Bowel Disease: results of a nationwide Inflammatory Bowel Disease spanish database. *J Crohns Colitis* 2014;8(7):654–61.
17. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(8):942–51.
18. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014;20(1):91–9.
19. Fiocchi C. Inflammatory Bowel Disease pathogenesis: where are we? *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(Suppl 1):12–8.
20. Actis GC, Pellicano R, Rosina F. Inflammatory Bowel Disease: traditional knowledge holds the seeds for the future. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6(2):10–6.
21. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2066–78.
22. Neuman MG, Nanau RM. Inflammatory Bowel Disease: role of diet, microbiota, life style. *Transl Res* 2012;160:29–44.
23. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of Inflammatory Bowel Disease. *Nature* 2012;491(7422):119–24.
24. Flanagan P, Campbell BJ, Rhodes JM. Bacteria in the pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Biochem Soc Trans* 2011;39(4):1067–72.
25. Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of Inflammatory Bowel Disease from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol* 2015;21(43):12296–310.
26. Denson LA. The role of the innate and adaptive immune system in pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(9):2011–2010.
27. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011;13(5):517–26.
28. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 8.^a Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
29. Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, et al. The involvement of gut microbiota in Inflammatory Bowel Disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther* 2015;149:191–212.
30. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* 2015;73(Suppl 1):32–40.
31. Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, et al. Diet and risk of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2012;44:185–94.
32. Kinross JM, Darzi AW, Nicholson JK. Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Med* 2011;3:14.
33. Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14(3):390–400.
34. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in Inflammatory Bowel Disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014;146(6):1489–99.

35. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in Inflammatory Bowel Disease and treatment. *Genome Biol* 2012;13(R79).
36. Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, et al. Intestinal microbiota: the explosive mixture at the origin of Inflammatory Bowel Disease? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5(4):550–9.
37. Pereira C, Grácio D, Teixeira JP, Magro F. Oxidative stress and DNA damage: implications in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(10):2403–17.
38. Goto Y, Kurashima Y, Kiyono H. The gut microbiota and Inflammatory Bowel Disease. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(4):388–96.
39. Ananthakrishnan AN. Environmental triggers for Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15(1):302.
40. Allegretti JR, Hamilton MJ. Restoring the gut microbiome for the treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *World J Gastroenterol* 2014;20(13):3468–74.
41. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559–63.
42. de Wouters T, Doré J, Lepage P. Does our food (environment) change our gut microbiome ('in-environment'): a potential role for Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis* 2012;30(Suppl 3):33–9.
43. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Long-term intake of dietary fat and risk of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Gut* 2014;63(5):776–84.
44. Ge J, Han T-J, Liu J, et al. Meat intake and risk of Inflammatory Bowel Disease: a meta-analysis. *Turk J Gastroenterol* 2015;26(6):492–7.
45. Lee D, Albenberg L, Compher C, et al. Diet in the pathogenesis and treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2015;148(6):1087–106.
46. Leone V, Chang EB, Devkota S. Diet, microbes, and host genetics: the perfect storm in Inflammatory Bowel Diseases. *J Gastroenterol* 2013;48(3):315–21.
47. Dixon LJ, Kabi A, Nickerson KP, et al. Combinatorial effects of diet and genetics on Inflammatory Bowel Disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(4):912–22.
48. Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, et al. Diet, microbiota, and Inflammatory Bowel Disease: lessons from japanese foods. *Korean J Intern Med* 2014;29(4):409–15.
49. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2013;145(5):970–7.
50. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing Inflammatory Bowel Disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):563–73.
51. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, et al. Animal protein intake and risk of Inflammatory Bowel Disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(10):2195–201.
52. Shores DR, Binion DG, Freeman BA, et al. New insights into the role of fatty acids in the pathogenesis and resolution of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(10):2192–204.

53. Okada Y, Tsuzuki Y, Ueda T, et al. Trans fatty acids in diets act as a precipitating factor for gut inflammation? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:29–32.
54. Paik J, Fierce Y, Treuting PM, et al. High-fat diet-induced obesity exacerbates Inflammatory Bowel Disease in genetically susceptible *Mdr1a*^{-/-} male mice. *J Nutr* 2013;143(8):1240–7.
55. The IBD in EPIC Study Investigators. Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of Ulcerative Colitis: a nested case-control study within a european prospective cohort study. *Gut* 2009;58(12):1606–11.
56. Pituch-Zdanowska A, Banaszkiwicz A, Albrecht P. The role of dietary fibre in Inflammatory Bowel Disease. *Prz Gastroenterol* 2015;10(3):135–41.
57. Sobczak M, Fabisiak A, Murawska N, et al. Current overview of extrinsic and intrinsic factors in etiology and progression of Inflammatory Bowel Diseases. *Pharmacol Rep* 2014;66(5):766–75.
58. Li F, Liu X, Wang W, et al. Consumption of vegetables and fruit and the risk of Inflammatory Bowel Disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(6):623–30.
59. Spooen CEGM, Pierik MJ, Zeegers MP, et al. Review article: the association of diet with onset and relapse in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1172–87.
60. Liu X, Wu Y, Li F, et al. Dietary fiber intake reduces risk of Inflammatory Bowel Disease: result from a meta-analysis. *Nutr Res* 2015;35(9):753–8.
61. Hansen TS, Jess T, Vind I, et al. Environmental factors in Inflammatory Bowel Disease: a case-control study based on a danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011;5(6):577–84.
62. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, et al. Environmental factors and risk of developing paediatric Inflammatory Bowel Disease - a population based study 2007-2009. *J Crohns Colitis* 2013;7(1):79–88.
63. Gonçalves P, Magro F, Martel F. Metabolic inflammation in Inflammatory Bowel Disease: crosstalk between adipose tissue and bowel. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(2):453–67.
64. Wong SH, Ng SC. What can we learn from Inflammatory Bowel Disease in developing countries? *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:313–21.
65. Kim A. Dysbiosis: a review highlighting obesity and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(Suppl 1):S20–4.
66. Flores A, Burstein E, Cipher DJ, Feagins LA. Obesity in Inflammatory Bowel Disease: a marker of less severe disease. *Dig Dis Sci* 2015;60(8):2436–45.
67. Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis* 2010;28(3):411–7.
68. Pituch-Zdanowska A, Banaszkiwicz A, Dziekiewicz M, et al. Overweight and obesity in children with newly diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Adv Med Sci* 2015;61(1):28–31.
69. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Physical activity and risk of Inflammatory Bowel Disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ* 2013;347:f6633.
70. Hlavaty T, Toth J, Koller T, et al. Smoking, breastfeeding, physical inactivity, contact with animals, and size of the family influence the risk of Inflammatory Bowel Disease: a slovak case-control study. *United Eur Gastroenterol J* 2013;1(2):109–19.

71. Ng SC, Tang W, Leong RW, et al. Environmental risk factors in Inflammatory Bowel Disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015;64(7):1063–71.
72. He C, Bassik MC, Moresi V, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature* 2012;481(7382):511–5.
73. Bilski J, Brzozowski B, Mazur-Bialy A, et al. The role of physical exercise in Inflammatory Bowel Disease. *BioMed Res Int* 2014;Art. No.: 429031:1–14.
74. Ali T, Orr WC. Sleep disturbances and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(11):1986–95.
75. Kinnucan JA, Rubin DT, Ali T. Sleep and Inflammatory Bowel Disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9(11):718–27.
76. Parekh PJ, Oldfield IV EC, Challapallisri V, et al. Sleep disorders and Inflammatory Disease activity: chicken or the egg? *Am J Gastroenterol* 2015;110(4):484–8.
77. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. Sleep duration affects risk for Ulcerative Colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(11):1879–86.
78. Cosnes J. Tobacco and Inflammatory Bowel Disease: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):481–96.
79. Bergeron V, Grondin V, Rajca S, et al. Current smoking differentially affects blood mononuclear cells from patients with Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis: relevance to its adverse role in the disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(6):1101–11.
80. Castiglione F, Diaferia M, Morace F, et al. Risk factors for Inflammatory Bowel Diseases according to the “hygiene hypothesis”: a case-control, multi-centre, prospective study in Southern Italy. *J Crohns Colitis* 2012;6(3):324–9.
81. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of Inflammatory Bowel Disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1399–406.
82. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and Inflammatory Bowel Disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81(11):1462–71.
83. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, et al. Risk factors for Inflammatory Bowel Disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(4):309–15.
84. Ng SC, Woodrow S, Patel N, et al. Role of genetic and environmental factors in british twins with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(4):725–36.
85. Roberts SE, Wotton CJ, Williams JG, et al. Perinatal and early life risk factors for Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol* 2011;17(6):743–9.
86. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, et al. Active and passive smoking in childhood is related to the development of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(4):431–8.
87. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, et al. A population-based case control study of potential risk factors for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):993–1002.
88. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, et al. Passive smoking and Inflammatory Bowel Disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(9):2382–93.

89. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6(5):339–46.
90. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, et al. Stressful life events as a risk factor for Inflammatory Bowel Disease onset: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102(1):122–31.
91. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Pan A, et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis: results from the Nurses’ Health Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2013;11(1):57–62.
92. Heikkilä K, Madsen IEH, Nyberg ST, et al. Job strain and the risk of Inflammatory Bowel Diseases: individual-participant meta-analysis of 95 000 men and women. *PLoS ONE* 2014;9(2):e88711.
93. Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes* 2014;5(2):215–9.
94. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, et al. The Inflammatory Bowel Diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol* 2010;105(11):2412–9.
95. Kish L, Hotte N, Kaplan GG, et al. Environmental particulate matter induces murine intestinal inflammatory responses and alters the gut microbiome. *PLoS One* 2013;8(4):e62220.
96. Bashir M, Prietl B, Tauschmann M, et al. Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *Eur J Nutr* [Internet] 2015 [cited 2016 Feb 7]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00394-015-0966-2>
97. Ardesia M, Ferlazzo G, Fries W. Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease. *BioMed Res Int* 2015;At. No.: 470805:1–16.
98. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, et al. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and Inflammatory Bowel Disease. *Exp Biol Med* 2014;239(11):1524–30.
99. Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, et al. Review article: vitamin D and Inflammatory Bowel Disease - established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(4):324–44.
100. Nerich V, Monnet E, Weill A, et al. Fine-scale geographic variations of Inflammatory Bowel Disease in France: correlation with socioeconomic and house equipment variables. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(5):813–21.
101. Nerich V, Jantchou P, Boutron-Ruault M-C, et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn’s Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(8):940–5.
102. Khalili H, Huang ES, Ananthakrishnan AN, et al. Geographical variation and incidence of Inflammatory Bowel Disease among US women. *Gut* 2012;61(12):1686–92.
103. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn’s Disease. *Gastroenterology* 2012;142(3):482–9.
104. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, et al. Environment and the Inflammatory Bowel Diseases. *Can J Gastroenterol* 2013;27(3):e18–24.
105. Aujnarain A, Mack DR, Benchimol EI. The role of the environment in the development of pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15(6):326.

106. Rokkas T, Gisbert J, Niv Y, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and Inflammatory Bowel Disease based on meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(6):539–50.
107. Wu X-W, Ji H-Z, Yang M-F, et al. *Helicobacter pylori* infection and Inflammatory Bowel Disease in asians: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21(15):4750–6.
108. Engler DB, Leonardi I, Hartung ML, et al. *Helicobacter pylori*–specific protection against Inflammatory Bowel Disease requires the NLRP3 inflammasome and IL-18. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(4):854–61.
109. Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and Inflammatory Bowel Disease: is there a link? *World J Gastroenterol* 2014;20(21):6374–85.
110. Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(4):469–76.
111. Koloski N-A, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in Inflammatory Bowel Disease: a critical review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14(2):165–73.
112. Loftus EVJ. Clinical epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126(6):1504–17.
113. Mendoza JL, Lana R, Díaz-Rubio M. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and its relationship with Crohn’s Disease. *World J Gastroenterol* 2009;15(4):417–22.
114. Feller M, Huwiler K, Stephan R, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn’s Disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(9):607–13.
115. Jess T, Simonsen J, Nielsen NM, et al. Enteric *Salmonella* or *Campylobacter* infections and the risk of Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2011;60(3):318–24.
116. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of Inflammatory Bowel Disease after *Salmonella* or *Campylobacter* gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009;137(2):495–501.
117. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2006;130(6):1588–94.
118. Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study. *BMC Med* 2012;10:69.
119. Van Ranst M, Joossens M, Joossens S, et al. Crohn’s Disease and month of birth. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(6):597–9.
120. Mikulecký M, Čierna I. Seasonality of births and childhood Inflammatory Bowel Disease. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117(15-16):554–7.
121. Shaw SY, Nugent Z, Targownik LE, et al. Association between spring season of birth and Crohn’s Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(2):277–82.
122. Angelucci E, Cocco A, Cesarini M, et al. Monthly and seasonal birth patterns and the occurrence of Crohn’s Disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104(6):1608–9.
123. Chowers Y, Odes S, Bujanover Y, et al. The month of birth is linked to the risk of Crohn’s Disease in the Israeli population. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):1974–6.

124. Card TR, Sawczenko A, Sandhu BK, et al. No seasonality in month of birth of Inflammatory Bowel Disease cases: a prospective population based study of British under 20 year olds. *Gut* 2002;51(6):814–5.
125. Sonnenberg A. Date of birth in the occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(2):206–11.
126. Dharmaraj R, Jaber A, Arora R, et al. Seasonal variations in onset and exacerbation of Inflammatory Bowel Diseases in children. *BMC Res Notes* 2015;8:696.
127. Jung YS, Song CS, Kim ER, et al. Seasonal variation in months of birth and symptom flares in Korean patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver* 2013;7(6):661–7.
128. Rautava S. Early microbial contact, the breast milk microbiome and child health. *J Dev Orig Health Dis* 2016;7(01):5–14.
129. Bernstein CN, Banerjee A, Targownik LE, et al. Cesarean section delivery is not a risk factor for development of Inflammatory Bowel Disease: a population-based analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(1):50–7.
130. Bruce A, Black M, Bhattacharya S. Mode of delivery and risk of Inflammatory Bowel Disease in the offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(7):1217–26.
131. Li Y, Tian Y, Zhu W, et al. Cesarean delivery and risk of Inflammatory Bowel Disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(7):834–44.
132. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, et al. Cesarean section and offspring's risk of Inflammatory Bowel Disease: a national cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(5):857–62.
133. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, et al. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 2015;135(1):e92–8.
134. Rogier EW, Frantz AL, Bruno MEC, et al. Lessons from mother: long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system of breastfed offspring. *Gut Microbes* 2014;5(5):663–8.
135. Walker WA, Shuba IR. Breastmilk, Microbiota and Intestinal Immune Homeostasis. *Pediatr Res* 2014;77(1-2):220–8.
136. Mikhailov TA, Furner SE. Breastfeeding and genetic factors in the etiology of Inflammatory Bowel Disease in children. *World J Gastroenterol* 2009;15(3):270–9.
137. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, et al. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr* 2009;155:421–6.
138. Gearry RB, Richardson AK, Frampton CM, et al. Population-based cases control study of Inflammatory Bowel Disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(2):325–33.
139. Guo AY, Stevens BW, Wilson RG, et al. Early life environment and natural history of Inflammatory Bowel Diseases. *BMC Gastroenterol* 2014;14(1):216.
140. Ko Y, Kariyawasam V, Karnib M, et al. Inflammatory Bowel Disease environmental risk factors: a population-based case-control study of middle eastern migration to Australia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(1):1453–63.

141. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, et al. Early life factors and risk of Inflammatory Bowel Disease in adulthood. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(3):542–7.
142. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Early childhood measles vaccinations are not associated with paediatric Inflammatory Bowel Disease: a population-based analysis. *J Crohns Colitis* 2015;9(4):334–8.
143. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, et al. Vaccination and risk for developing Inflammatory Bowel Disease: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(8):1405–15.
144. Baron S, Turck D, Leplat C, et al. Environmental risk factors in paediatric Inflammatory Bowel Diseases: a population based case control study. *Gut* 2005;54(3):357–63.
145. Cabré E, Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(29):3814–22.
146. Vcev A, Pezerovic D, Jovanovic Z, et al. A retrospective, case-control study on traditional environmental risk factors in inflammatory bowel disease in Vukovar-Srijem County, north-eastern Croatia, 2010. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:345–54.
147. Firouzi F, Bahari A, Aghazadeh R, et al. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of Inflammatory Bowel Disease: a case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(2):155–9.
148. Cheluvappa R, Luo AS, Palmer C, et al. Protective pathways against colitis mediated by appendicitis and appendectomy. *Clin Exp Immunol* 2011;165(3):393–400.
149. Sun W, Han X, Wu S, et al. Tonsillectomy and the risk of Inflammatory Bowel Disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol [Internet]* 2015 [cited 2016 Feb 7]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13273>
150. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's Disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11):2925–31.
151. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of Ulcerative Colitis: results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):171–6.
152. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, et al. Appendicectomy, tonsillectomy, and Inflammatory Bowel Disease: a case-control record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(7):551–4.
153. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, et al. Environmental risk factors in Inflammatory Bowel Diseases - investigating the hygiene hypothesis: a spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45(12):1464–71.
154. Bernstein CN. Why and where to look in the environment with regard to the etiology of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis* 2012;30(Suppl 3):28–32.
155. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2687–92.
156. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and Inflammatory Bowel Diseases in childhood. *Gut* 2011;60(1):49–54.

157. Virta L, Auvinen A, Helenius H, et al. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease - a nationwide, register-based finnish case-control study. *Am J Epidemiol* 2012;175(8):775–84.
158. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and Inflammatory Bowel Disease development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012;130(4):e794–803.
159. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's Disease but not Ulcerative Colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(11):1728–38.
160. Card T, Logan RFA, Rodrigues LC, et al. Antibiotic use and the development of Crohn's Disease. *Gut* 2004;53(2):246–50.
161. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(12):2133–42.
162. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn Disease and Ulcerative Colitis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156(5):350–9.
163. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9(6):367–74.
164. Chan SSM, Luben R, Bergmann MM, et al. Aspirin in the aetiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: a european prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(6):649–55.
165. Khalili H. Risk of Inflammatory Bowel Disease with oral contraceptives and menopausal hormone therapy: current evidence and future directions. *Drug Saf* 2015;
166. Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of Inflammatory Bowel Disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(9):2394–400.
167. Jess T, Frisch M, Jorgensen KT, et al. Increased risk of Inflammatory Bowel Disease in women with endometriosis: a nationwide danish cohort study. *Gut* 2012;61(9):1279–83.
168. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2013;62(8):1153–9.
169. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of Ulcerative Colitis but not Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2012;143(5):1199–206.