

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA**

KETHLEEN GOMES WANDEKOKEN

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO BRASIL

Vitória
2019

KETHLEEN GOMES WANDEKOKEN

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NO BRASIL

Monografia apresentada ao Programa de
Residência Médica em Clínica Médica da
Universidade Federal do Espírito Santo
como requisito parcial para conclusão do
Programa de Residência Médica.

Orientadora: Prof. Dra. Maria da Penha Zago Gomes

Vitória

2019

Agradeço a Deus por todas as bênçãos.

À minha família pelo amor incondicional.

Ao meu namorado pelo companheirismo e apoio sem limites.

Aos meus amigos pela força que me proporcionam.

Aos mestres pelos ensinamentos dados com desprendimento e sabedoria.

Aos pacientes pela ternura, carinho, compreensão e doação.

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) incluem a Doença de Crohn (DC), a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença Inflamatória Não Classificada (DINC). Possuem caráter crônico e progressivo, com grande impacto social e econômico, determinando sua importância epidemiológica. Estudos populacionais internacionais analisando incidência e prevalência dessas doenças são disponíveis em vários países, principalmente aqueles desenvolvidos, permitindo a determinação do seu comportamento nessas regiões e a aplicação de medidas de saúde de acordo com cada realidade. Atualmente, percebe-se um aumento na incidência e prevalência das DII mundialmente, incluindo em países menos desenvolvidos, onde antes não havia registros tão altos dessas doenças. No Brasil, estudos epidemiológicos avaliando esses dados relacionados às DII são escassos, por motivos que incluem falta de uma base unificada de registro de dados de saúde, registros inadequados, entre outros. Após revisão dos estudos epidemiológicos disponíveis em revistas indexadas sobre DII no Brasil, foi possível observar aumento da incidência e prevalência das DII no país, seguindo tendência observada mundialmente. Os estudos nacionais disponíveis apresentam limitações relacionadas a escassez de dados e a diferentes variáveis analisadas, impedindo que conclusões mais abrangentes sejam tiradas. Portanto, faz-se necessária realização de mais estudos epidemiológicos no Brasil, com desenhos mais completos e semelhantes, levando a dados mais acurados e permitindo a elaboração de políticas de saúde dirigidas às características da população local.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal, Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, Epidemiologia, Incidência, Prevalência, Brasil

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) include Crohn's Disease (CD), Ulcerative Colitis (UC), and Unclassified Inflammatory Disease (DINC). They have chronic and progressive behavior, with great social and economic impact, determining their epidemiological importance. International population studies analyzing the incidence and prevalence of these diseases are available in several countries, especially those developed, allowing the determination of their behavior in these regions and the application of health measures according to each reality. Currently, there is an increase in the incidence and prevalence of IBD worldwide, including in less developed countries, where previously there were no such high records of these diseases. In Brazil, epidemiological studies evaluating these IBD-related data are scarce, for reasons that include lack of a unified health data base, inadequate records, among others. This review of epidemiological studies available in indexed journals on IBD in Brazil demonstrated an increase in national incidence and prevalence of IBD, following the trend observed worldwide. Available national studies have limitations related to data scarcity and to different analyzed variables, disrupting better conclusions. Epidemiological studies are needed in Brazil, with more complete and more similar designs, leading to more accurate results and allowing the elaboration of health policies directed to the characteristics of the local population.

Key-Words: Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Epidemiology, Incidence, Prevalence, Brazil

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação de Montreal da Doença de Crohn (adaptado de Silverberg et al)	13
Quadro 2 - Classificação de Montreal da Retocolite Ulcerativa (adaptado de Silverberg et al)	14
Quadro 3 - Estudos brasileiros populacionais de DII - 2008 a 2018 - Prevalência das DII nos estudos	18
Quadro 4 - Estudos brasileiros populacionais de DII - 2008 a 2018 - Dados clínicos	19
Quadro 5 - Estudos brasileiros populacionais de DII - 2008 a 2018 - Dados de incidência	20
Quadro 6 - Estudos brasileiros populacionais de DII - 2008 a 2018 - dados de prevalência	20

LISTA DE SIGLAS

DII **Doença Inflamatória Intestinal**

DC **Doença de Crohn**

RCU **Retocolite Ulcerativa**

DINC **Doença Inflamatória Intestinal Não Classificada**

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 JUSTIFICATIVA.....	15
3 OBJETIVO	16
4 MATERIAL E MÉTODO.....	17
5 DESENVOLVIMENTO	18
6 DISCUSSÃO	26
7 CONCLUSÃO.....	29
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

Doença Inflamatória Intestinal (DII) inclui Doença de Crohn (DC), Retocolite Ulcerativa (RCU) e Doença Inflamatória Não Classificada (DINC). O diagnóstico da DC e da RCU é baseado em uma combinação de achados clínicos, bioquímicos, exames fecais, endoscópicos, radiológicos e histológicos (MAASER C, STURM A, VAVRICKA S, et al, 2018). Quando essa combinação não é suficientemente determinante para certeza diagnóstica, é dado o diagnóstico de DINC, que pode representar até 15% dos casos (KUNA A T, 2013). A DII possui caráter crônico, progressivo, com períodos de remissão e recorrência (BURISCH J, MUNKHOLM P, 2015), é de etiologia desconhecida, imunomediada, com fisiopatologia complexa (SARTOR R B, 2006) e pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes e sua capacidade laboral (COSNES J, GOWER-ROUSSEAU C, SEKSIK P, 2011, LONGOBARDI T, JACOBS P, WU L, et al, 2003).

A DC manifesta-se com dor abdominal, perda ponderal e principalmente, diarreia crônica (GOMOLLÓN F, DIGNASS A, ANNESE V, et al, 2017). Fístulas perianais são identificadas ao diagnóstico em 4 a 10% dos pacientes (SCHWARTZ D A, LOFTUS E V, TREMAINE W J, 2002). Pode acometer todo trato gastrointestinal, principalmente íleo e cólon. Ao exame endoscópico, são vistas ulcerações e inflamação da mucosa, de aspecto descontínuo e transmural, ou seja, podendo acometer qualquer camada da parede intestinal (SILVERBERG M S, SATSANGI J, AHMAD T, et al, 2005). Os Achados histológicos evidenciam a presença de agregados linfocitários, eosinófilos e neutrófilos. Além desses achados, podemos encontrar eventualmente criptites, microabscessos de criptas e granulomas não caseosos em até 15 a 20% dos casos (BOYAPATI R, SATSANGI J, HO G T, 2015). Algumas classificações para a DC foram propostas com o objetivo de uniformizar o entendimento da doença, como a de Roma em 1991, a de Viena em 1998 e a mais recente de Montreal em 2005, mais utilizada atualmente (SILVERBERG M S, SATSANGI J, AHMAD T, et al, 2005).

A classificação de Montreal propõe identificar os grupos de pacientes de acordo com a idade ao diagnóstico (abreviada pela letra “A” – do inglês *Age*), o comportamento da doença (abreviado pela letra “B” – do inglês *Behavior*) e a sua localização (abreviado

pela letra “L”– do inglês *Location*), conforme detalhado no Quadro 1 (SILVERBERG M S, SATSANGI J, AHMAD T, et al, 2005). Essa separação em grupos implica em diferenças prognósticas e direciona as práticas terapêuticas.

A etiologia da DC é complexa, mas acredita-se que seja uma condição imunomediada, em indivíduos geneticamente predispostos, expostos a determinados fatores ambientais, levando a quebra da barreira da mucosa intestinal, desequilíbrio da microbiota local e a estímulos imunológicos inadequados (BOYAPATI R, SATSANGI J, HO G T, 2015). Alguns fatores de risco já estão bem estabelecidos como tabagismo, história familiar de DC, gastroenterocolite infecciosa recente e uso frequente de anti-inflamatórios não esteroidais (RODRÍGUEZ L A G, RUIGÓMEZ A, PANÉS J, 2006, ANANTHAKRISHNAN A N, HIGUCHI L M, HUANG E S, 2012). O planejamento terapêutico da DC atualmente leva em consideração critérios radiológicos, endoscópicos e clínicos, incluindo a Classificação de Montreal, e baseia-se principalmente no uso de corticosteroides, imunossupressores e agentes biológicos (GOMOLLÓN F, DIGNASS A, ANNESE V, et al, 2017).

Na RCU existe um acometimento contínuo da mucosa do cólon e reto, poupando o intestino delgado, habitualmente sem a identificação de granulomas pela histologia. Os sintomas são variáveis de acordo com o grau de extensão e incluem principalmente sangramento por via anal, diarreia sanguinolenta, tenesmo, urgência e incontinência fecal (MAGRO F, GIONCHETTI P, ELIAKIM R, et al, 2017). Em geral, os sintomas da RCU têm caráter insidioso, porém até 15% dos pacientes podem abrir um quadro grave, com sintomas sistêmicos como febre, taquicardia, perda ponderal, náuseas e vômitos (LEE H S, CHOE J, LEE H J, et al, 2016). A classificação de Montreal é proposta para classificar a RCU de acordo com a extensão do acometimento em três subgrupos. E1, em que a doença é limitada ao reto, E2, envolvimento até o ângulo esplênico e E3, uma pancolite, além do ângulo esplênico (Quadro 2) (SILVERBERG M S, SATSANGI J, AHMAD T, et al, 2005). Os fatores de risco incluem história familiar de RCU e cessação de tabagismo (VERMEIRE S, 2006). O tratamento da RCU também leva em conta a localização e a gravidade da doença, sendo corticosteroides, derivados 5-ASA, imunossupressores e agentes biológicos o principal arsenal terapêutico disponível (MAGRO F, GIONCHETTI P, ELIAKIM R, et al, 2017).

As DII podem se manifestar em ampla faixa etária, dos 0 aos 90 anos de idade, mas em geral, o diagnóstico ocorre em pacientes mais jovens, entre 30 e 40 anos nos portadores de RCU e 20 e 30 anos nos pacientes com DC (BURISCH J, MUNKHOLM P, 2015). Pode ocorrer um segundo pico de incidência por volta da 6ª e 7ª décadas de vida, especialmente na RCU (BURISCH J, MUNKHOLM P, 2015). Alguns estudos reportam maior prevalência de DC em mulheres, especialmente em áreas de alta incidência (ROMBERG-CAMPS J L M, VAN DE KRUIJS M A M H, SCHOUTEN L J, et al, 2009, LOFTUS E V, SILVERSTEIN M D, SANDBORN W J, et al, 1998). Não há preferência de gênero confirmada na RCU (BURISCH J, MUNKHOLM P, 2015), mas alguns estudos demonstraram maior acometimento em homens (TRALLORI G, PALLI D, SAIEVA C, et al, 1996).

Mais de 5 milhões de pessoas pelo mundo são portadoras de DII, sendo 1,4 milhões somente nos Estados Unidos da América (correspondendo a 0,4 – 0,6% daquela população) e 3 milhões na Europa (BURISCH J, JESS T, MARTINATO M, et al, 2013, LOFTUS E V, 2016). Sua incidência e prevalência mundial são variáveis conforme a região geográfica avaliada (BURISCH J, MUNKHOLM P, 2015), sendo mais prevalentes em regiões industrializadas, como o norte da Europa (BURISH J, JESS T, MARTINATO M, et al, 2013, BURISH J, PEDERSEN N, ČUKOVIĆ-ČAVKA S, et al, 2013) e a América do Norte (BERNSTEIN C N, WAJDA A, SVENSON L W, et al, 2006, LOFTUS E V, 2016). Na Europa, foi descrita incidência anual entre 4,1 e 10,8 casos de RCU e 3,1 e 6,5 de DC por 100.000 pessoas (SHIVANANDA S, LENNARD-JONES J, FEAR N, et al, 1996, BURISH J, PEDERSEN N, ČUKOVIĆ-ČAVKA S, et al, 2013) e a prevalência variou de 2,4 a 294 casos de RCU e de 1,5 a 213 casos de DC para cada 100.000 habitantes (JACOBSEN B A, FALLINGBORG J, RASMUSSEN H H, et al, 2006, SHIVANANDA S, LENNARD-JONES J, FEAR N, et al, 1996, LAPIDUS A, 2006, GHEORGHE C, PASCU O, GHEORGHE L, et al, 2004). Estudo publicado na *Gastroenterology* em 2013 avaliou dados epidemiológicos da Ásia e Pacífico e demonstrou incidência anual de 7,3 da RCU e 14 da DC a cada 100.000 habitantes na Austrália e de 0,8 e 0,5 para RCU e DC a cada 100.000 habitantes, respectivamente, em oito países asiáticos (SIEW C N G, TANG W, CHING J Y, 2013).

Revisão sistemática publicada no *The Lancet* em 2017 incluiu 147 estudos e evidenciou que 1 a cada 200 a 300 pessoas são acometidas pelas DII em países desenvolvidos. Foi identificada prevalência acima de 0,3% em países da Europa,

América do Norte e Oceania. As maiores prevalências foram encontradas na Europa e América do Norte. Identificaram-se 505 casos de RCU/100.000 habitantes na Noruega e 322 casos de DC/100.000 na Alemanha. Nos Estados Unidos da América, foram 286 casos de RCU/100.000 e no Canadá 319 casos de DC/100.000 habitantes. A maior parte dos estudos demonstrou estabilidade da incidência das DII nessas regiões de alta prevalência e o seu aumento nos países recém industrializados, incluindo o Brasil, onde foi visto aumento de 11% da incidência anual para DC e 15% para a RCU (SIEW C N G, TANG W, CHING J Y, 2013).

Mundialmente, nota-se um aumento progressivo da incidência das DII (BURISCH J, MUNKHOLM P, 2015), especialmente em regiões com incidências tradicionalmente mais baixas, como Ásia (THIA K T, LOFTUS E V, SANDBORN W J, et al, 2008, e Europa Oriental (LAKATOS L, KISS L S, DAVID G, et al, 2011). Alguns autores, atribuem esse aumento à influência exercida por fatores de risco ambientais e à maior exposição a estes (BURISCH J, MUNKHOLM P, 2015). Estudo realizado por Burish e cols em 2015 demonstrou aumento na incidência das DII na Europa, onde, em 1962 estimava-se 1 caso/100.000 pessoas para DC e 6 casos/100.000 para RCU. Já em 2010 observavam-se 6,3 e 9,8 casos/100.000 para DC e RCU, respectivamente (BURISCH J, MUNKHOLM P, 2015).

Revisão sistemática realizada por Kotze e cols avaliou 61 artigos que incluíam vários países da América Latina. Quando analisados os estudos que incluíam o Brasil, observou-se aumento da incidência das DII nas últimas décadas. Em 1988, registrou-se incidência da DC de 0,08 por 100.000 habitantes, subindo para 0,68 entre os anos de 1991 e 1995 e para 3,5 entre 2001 e 2005, com um pico de 5,48 por 100.000 habitantes em 2015. Assim também se observou aumento na incidência da RCU de 3,86 (1991-1995), para 5,3 (2001-2005) e 8,0 por 100.000 habitantes em 2015 (KOTZE P, UNDERWOOD F, DAMIAO A, et al, 2019).

Algumas hipóteses foram feitas em relação às diferenças de prevalência entre as diversas regiões geográficas e sobre a tendência de aumento das incidências nas regiões menos desenvolvidas. Dentre elas podem ser citados fatores ambientais, estilo de vida local, exposição a agentes infecciosos e fatores dietéticos (SHIVASHANKAR R, TREMAINE W J, HARMSEN W S, 2016), além do acesso a

serviços de saúde, com possibilidade diagnóstica, e capacidade de notificação, influenciando os dados estatísticos (BURISCH J, MUNKHOLM P, 2015).

Uma vez identificada a importante prevalência mundial das DII e o aumento de sua incidência, especialmente nos países em desenvolvimento e, considerando o grande impacto socioeconômico que essas doenças exercem nos sistemas de saúde, com dados divergentes entre as várias regiões mundiais, torna-se importante conhecer a realidade brasileira, com estudos epidemiológicos que identifiquem prevalência, incidência e outras características das DII em cada área geográfica. A elaboração de políticas de saúde eficazes e direcionadas a cada realidade individual, a formação de hipóteses etiológicas para tais doenças, aproximando-nos de uma fisiopatogenia mais detalhada, dependem destas informações.

Quadro 1

Classificação de Montreal da Doença de Crohn (adaptado de Silverberg et al)

Idade ao diagnóstico (“*Age at diagnosis*” – A)

A1	16 anos ou menos
A2	Entre 17 e 40 anos
A3	Acima de 40 anos

Localização (“*Location*” – L)

L1	Ileo terminal
L2	Cólon
L3	Ileocolônica
L4	TGI superior

Comportamento (“*Behaviour*” – B)

B1	Não estenosante e não penetrante
B2	Estenosante
B3	Penetrante
p	Doença perianal associada

TGI: Trato Gastrointestinal

Quadro 2

Classificação de Montreal da Retocolite Ulcerativa (adaptado de Silverberg et al)

Proctite ulcerativa (E1)	Envolvimento limitado ao reto
Colite Esquerda (E2)	Envolvimento limitado ao colorreto distal ao ângulo esplênico
Colite Direita (E3) - pancolite	Envolvimento proximal ao ângulo esplênico

2 JUSTIFICATIVA

Devido à expressiva prevalência mundial das DII e ao aumento de sua incidência já demonstrado em diversas regiões do mundo, é de suma importância seu conhecimento epidemiológico. Diversos estudos internacionais já elucidaram o perfil epidemiológico das DII, principalmente aqueles realizados na Europa e Estados Unidos, países de alta prevalência das DII. No Brasil, alguns trabalhos desse tipo foram publicados, a maioria realizados em grandes centros médicos, desenvolvidos em épocas diferentes, com diferentes metodologias, muito poucos trazendo dados de incidência e prevalência local. Uma vez comprovada a importância dos estudos epidemiológicos para a elaboração de políticas de saúde, é de extrema importância a análise dos dados brasileiros, de forma unificada e mais atualizada.

3 OBJETIVO

- 1) Realizar revisão dos estudos epidemiológicos de DII realizados no Brasil e publicados em revistas indexadas disponíveis em site de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE entre os anos de 2008 a 2019.
- 2) Analisar as incidências das DII descritas nos trabalhos científicos publicados em revistas indexadas disponíveis em site de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE entre os anos de 2008 a 2018.
- 3) Analisar as prevalências das DII descritas nos trabalhos científicos publicados em revistas indexadas disponíveis em site de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE entre os anos de 2008 a 2018.

4 MATERIAL E MÉTODO

Na atual revisão foram levantados dados epidemiológicos sobre as DII no Brasil, a partir de estudos realizados em diferentes regiões do país, analisando os dados reportados a nível nacional. Os trabalhos foram pesquisados em site de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE - *Pubmed* (disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov , de dezembro de 2018 até fevereiro de 2019) a partir das seguintes palavras-chave da língua inglesa: *inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, prevalence, incidence, epidemiology, Brazil*. Foram selecionados 41 estudos, publicados entre os anos de 2008 e 2019.

5 DESENVOLVIMENTO

Os estudos epidemiológicos atualmente disponíveis com dados brasileiros sobre as DII ainda são escassos e com metodologias bastante variadas. Na atual revisão foram selecionados estudos realizados em estados da região sudeste (São Paulo, Espírito Santo e Rio de Janeiro), Nordeste (Piauí, Bahia e Sergipe), Sul (Santa Catarina) e Centro-Oeste (Mato Grosso e Mato Grosso do Sul). As variáveis analisadas incluem tipo de DII (DC, RCU ou DINC), média de idade dos pacientes, gênero mais acometido e Classificação de Montreal. Todos os estudos relataram o percentual de DC, RCU e DINC dentre os pacientes incluídos. Apenas quatro estudos relataram incidência e prevalência das DII no local estudado, sendo que três destes, puderam analisar essas variáveis especificamente para a DC e para a RCU. Os trabalhos estão resumidos nos Quadros 3, 4, 5 e 6.

QUADRO 3 ESTUDOS BRASILEIROS POPULACIONAIS DE DII - 2008 A 2018 - NÚMERO DE PACIENTE E PORCENTAGEM DAS DII NOS ESTUDOS

Referência (Ano de publicação)	Região	Fonte dos Dados	Período do estudo	N DINC (%)	N DC (%)	N RCU (%)
Machado de Souza (2008)	Mato Grosso	Farmácia Alto Custo	out/2007 - nov/2007	17 (7)	86 (39)	117 (54)
Victoria (2009)	Botucatu-SP	HU Botucatu	1986 - 2005	11 (9,56)	29 (25,22)	75 (65,22)
Kleinubing-Júnior (2011)	Joinville-SC	Hospital Municipal Joinville	2007-2010	0	48 (41,5)	69 (58,5)
Parente (2015)	Teresina-PI	HU Piauí	jan/2011 - dez/2012	0	100 (39,7)	152 (60,3)
Silva (2015)	Salvador-BA	HU Bahia	jan/2011 - set/2012	NR	0	267
Delmondes (2015)	Sergipe	HU Sergipe	out/2011 - dez/2014	0	40 (46)	47 (54)
Miranda dos Santos (2017)	Rio de Janeiro -RJ	Policlínica Piquet Carneiro	maio e julho/2016	24 (5,37)	252 (56,38)	171 (38,26)
Arantes (2017)	Campo Grande -MS	Farmácia Alto Custo	jan/2008 - dez/2016	0	238 (56,3)	185 (43,7)
Gasparini (2018)	Estado de São Paulo	Farmácia Alto Custo	2012 - 2015	0	10.451 (46,16)	12.187 (53,84)
Martins (2018)	Espírito Santo	Farmácia Alto Custo	ago/2012 - jul/2014	22(2,1%)	357 (34,06)	669 (63,84)

HU Hospital Universitário; N número de pacientes; DINC Doença Inflamatória Não Classificada; DC Doença de Crohn; RCU Retocolite Ulcerativa; NR Não reportado

A partir do Quadro 3 percebe-se que a maioria dos estudos encontrou maior frequência de RCU, exceto por Miranda dos Santos em 2017 e Arantes em 2017 que apresentavam, respectivamente 56,38% e 56,3% dos pacientes com DC.

QUADRO 4 ESTUDOS BRASILEIROS POPULACIONAIS DE DII - 2008 A 2018 - DADOS CLÍNICOS

Referência (Ano de publicação)	Média de idade (anos)	Gênero (F/M)	N	Montreal DC	Montreal RCU
Machado de Souza (2008)	37,5	125/95	220	L1B1	E1>E3>E2
Victoria (2009)	37,95 (DP 13,96)	NR	115	NR	NR
Kleinubing-Júnior (2011)	42,3	103/68	171	L3	E3=E1
Parente (2015)	35,2 (DP 14,5)	143/109	252	A2L2B1	E2>E3>E1
Silva (2015)	39,4	180/87	267	NR	E2>E3>E1
Delmondes (2015)	NR	53/34	87	A1/A2L3B1	E1>E2>E3
Miranda dos Santos (2017)	49,7	331/225	556	L3B2	E3>E1>E2
Arantes (2017)	46,01	260/163	423	L2	E3>E2>E1
Gasparini (2018)	45,5 (DP 16,7)	13514/9169	22.683	NR	NR
Martins (2018)	NR	602/424	1048	A2B1L1=2= 3	E2>E3>E1

N número de pacientes; DC Doença de Crohn; RCU Retocolite Ulcerativa; NR Não reportado; M Masculino; F Feminino

As variáveis mais encontradas nos estudos foram gênero e classificação de Montreal, tanto para DC quanto para RCU. O gênero feminino foi o mais acometido em todos os estudos e o número de pacientes foi bastante diferente, com o mínimo de 87 na análise de Delmondes e máximo de 22.683 pacientes avaliados por Gasparini. Em relação à classificação de Montreal para DC nem todos os estudos relataram idade (A), localização (L) e comportamento (B) mais encontrados. Quanto à idade, Parente e Martins encontraram maior acometimento em pacientes com 17 a 40 anos (A2). Já Delmondes, relatou igual acometimento entre pacientes com idade menor que 17 anos e entre 17 e 40 anos. Machado de Souza observou maior acometimento ileal (L1), Parente e Arantes, doença colônica (L2), Kleinubing-Júnior, Delmondes e Miranda dos Santos, ileocolônica (L3) e Martins relatou frequência igual de acometimento dos segmentos. O comportamento mais encontrado foi o não estenosante-não penetrante (B1), com apenas Miranda dos Santos descrevendo maior parte dos pacientes com comportamento estenosante (B2). Em relação à classificação da RCU, Machado de Souza e Delmondes relataram maioria dos pacientes com doença limitada ao reto (E1), enquanto Parente, Silva e Martins encontraram envolvimento até o ângulo esplênico (E2) e Miranda dos Santos e Arantes relataram mais casos de pancolite (E3).

QUADRO 5 ESTUDOS BRASILEIROS POPULACIONAIS DE DII - 2008 A 2018 - DADOS DE INCIDÊNCIA

Referência (Ano de publicação)	Incidência DII (/100.000 hab/ano)	Incidência DC	Incidência RCU	Incidência DINC
Parente (2015)	0,08 - 1,53	NR	NR	NR
Martins (2018)	7,7	2,4	5,3	NR
Gasparini (2018)	13,31	6,14	7,16	NR
Victoria (2009)	11,73(F) / 7,77 (M)	3,5	4,48	1,75

DII Doença Inflamatória Intestinal; DC Doença de Crohn; RCU Retocolite Ulcerativa; DINC Doença Inflamatória Não Classificada; NR Não reportado

Dos trabalhos avaliados, apenas Parente, Martins, Gasparini e Victoria disponibilizaram dados de incidência das DII em seus estudos, sendo que Parente não avaliou as incidências específicas de DC, RCU e DINC. A maior incidência de DII foi vista por Gasparini, com 13,31 casos/100.000 habitantes/ano, sendo de 6,14 e 7,16 casos/100.000 habitantes/ano na DC e RCU, respectivamente. Victoria descreveu a incidência avaliada por sexo, sendo esta maior nas mulheres (11,73 casos/100.000 habitantes/ano) que nos homens (7,77 casos/100.000 habitantes/ano). Em todos os estudos a incidência da RCU foi maior que a de DC e de DINC.

QUADRO 6 ESTUDOS BRASILEIROS POPULACIONAIS DE DII - 2008 A 2018 - DADOS DE PREVALÊNCIA

Referência (Ano de publicação)	Prevalência DII (/100.000 hab)	Prevalência DC	Prevalência RCU	Prevalência DINC
Parente (2015)	12,8	NR	NR	NR
Martins (2018)	38,2	14,1	24,1	NR
Gasparini (2018)	52,6	24,3	28,3	NR
Victoria (2009)	(2001-2005) 22,61	5,65	14,81	2,14

DII Doença Inflamatória Intestinal; DC Doença de Crohn; RCU Retocolite Ulcerativa; DINC Doença Inflamatória Não Classificada; NR Não reportado

Os mesmos autores que avaliaram incidência também descreveram dados de prevalência das DII (Apenas Parente não avaliou as prevalências específicas de DC, RCU e DINC). Assim como a incidência, a maior prevalência foi descrita por Gasparini, com 52,6 casos de DII por 100.000 habitantes/ano, com 24,3 e 28,3 casos/100.000 habitantes/ano de DC e RCU, respectivamente. Assim como a incidência, a prevalência da RCU foi maior que dos demais grupos de DII.

Dois grandes estudos brasileiros foram realizados por Gasparini e cols, no Estado de São Paulo e por Martins e cols no Espírito Santo. O trabalho publicado por Gasparini e cols, avaliou 22.683 pacientes portadores de DII que eram atendidos pela Farmácia do programa público de fornecimento de medicações de alto custo do Estado de São Paulo, entre os anos de 2012 e 2015. A média de idade encontrada foi de 45 anos, com desvio padrão (DP) de 16,7 anos, especificamente de 42,6 anos para DC (DP

16,2) e de 46,7 anos (DP 16,6). O sexo feminino predominou quando considerada a população total (59,7%), com uma relação feminino:masculino de 1,48:1,0. Foram analisadas separadamente a DC (57,9% dos pacientes incluídos no estudo) e a RCU (61,3% dos pacientes incluídos no estudo). Todas essas análises mostraram significância estatística ($p < 0,001$). A RCU foi mais prevalente, com 12.187 (53,84%), contra 10.451 (46,16%) com DC. A classificação de Montreal das DII não foi descrita, nem o tipo de medicação que os pacientes faziam uso. A incidência média no período avaliado de DII por 100.000 habitantes por ano foi de 13,31, sendo de 6,14 e de 7,16 para DC e RCU, respectivamente. Já a prevalência das DII por 100.000 habitantes em dezembro de 2015, foi de 52,6, sendo de 24,3 para DC e de 28,3 para RCU. Na época do estudo, o Estado de São Paulo apresentava-se como o mais desenvolvido da América do Sul, com quase 43 milhões de habitantes (21% da população brasileira), responsável por 28,7% do Produto Interno Bruto (PBI) nacional. Os autores concluíram que a epidemiologia das DII no Brasil ainda precisa ser explorada, de forma a permitir novas pesquisas que avaliem incidência e prevalência nacionais (GASPARINI R G, SASSAKI L Y, SAAD-HOSSNE R, 2018).

Outro estudo de grande porte com desenho semelhante ao de Gasparini foi publicado também em 2018 por Martins e cols. Foram incluídos 1048 pacientes portadores de DII que eram atendidos pela farmácia do programa público de fornecimento de medicações de alto custo do Estado do Espírito Santo, no período de agosto de 2012 a julho de 2014. A média de idade dos pacientes não foi relatada. O sexo mais acometido foi o feminino. A maioria dos pacientes eram portadores de RCU, totalizando 669 (63,84%), contra 357 (34,06%) pacientes com DC. A classificação de Montreal na DC mostrou que a maioria dos diagnósticos foi dado em pacientes com idade entre 17 e 40 anos (A2), com doença de comportamento inflamatório (B1) e com localização de distribuição semelhante entre ileite (L1), colite (L2) e ileocolite (L3). Para a RCU encontrou-se predomínio de E2 (37,7%), seguido de E3 (31,9%) e E1 (30,2%). A pancolite foi mais frequente na população pediátrica, com significância estatística. A prevalência de DII foi de 38,2/100.000 habitantes, sendo de 24,1/100.000 habitantes na RCU e de 14,1/100.000 habitantes para a DC. Já a incidência geral de DII foi de 7,7/100.000 habitantes/ano, e de 5,3/100.000 habitantes/ano e 2,4/100.000 habitantes/ano na RCU e DC, respectivamente. Em relação ao uso de medicações na RCU, 62,2% estavam em uso de derivados 5-ASA

orais, 44,4% de derivados 5-ASA tópicos, 62,5% de sulfassalazina, 19,4% de imunossuppressores e 4,5% estavam em uso de biológicos. Já na DC, 61,9% estavam em uso de derivados 5-ASA orais, 9% de derivados 5-ASA tópicos, 23,5% de sulfassalazina, 71,7% de imunossuppressores e 43,4% de biológicos. A conclusão do estudo foi que a prevalência de DII no Espírito Santo foi maior que de outros dois estudos brasileiros avaliados e que a terapia com biológicos foi muito utilizada nos pacientes avaliados (MARTINS A L, VOLPATO R A, ZAGO-GOMES M P, 2018)

Pesquisa realizada também no Estado de São Paulo, em Botucatu, e publicada em 2009 por Victoria e cols, avaliou 115 pacientes entre os anos de 1986 e 2005 provenientes do ambulatório do Hospital Universitário de Botucatu. A população da região no ano de 2005 era de 533.508 habitantes. O estudo separou o período avaliado em intervalos consecutivos de 5 anos cada (1986 a 1990, 1991 a 1995, 1996 a 2000 e 2001 a 2005). Foram estimadas a incidência de acordo com o gênero, tipo de DII e a prevalência dessas doenças e apresentados os seguintes resultados. A média de idade dos pacientes era de 37,95 anos, com as mulheres sendo mais acometidas pelas DII e aumento progressivo da incidência no gênero com o passar dos anos. Também predominou o número de pacientes com RCU (65,22% *versus* 25,22% com DC), com aumento progressivo da incidência das DII nos 3 primeiros períodos avaliados e queda no último (2001-2005). Nesse último intervalo, os autores relataram taxa de incidência de 4,48 para RCU e de 3,5/100.000 habitantes para DC e prevalência de 14,81 e 5,65/100.000 habitantes, de RCU e DC, respectivamente, sendo a prevalência total das DII de 22,61/100.000 habitantes. A classificação de Montreal não foi relatada. A incidência de DII no período de 2001 a 2005 foi de 11,73/100.000 no sexo feminino e de 7,77/100.000 habitantes no sexo masculino. A prevalência subiu entre os anos de 1986 e 2005. Para RCU houve aumento de 0,99 para 14,81/100.000 habitantes e na DC 0,24 para 5,65/100.000 habitantes nesse período. Foram excluídos do estudo pacientes com sintomas leves e não foram incluídos aqueles que não eram atendidos no serviço descrito, o que pode ter subestimado os cálculos de incidência e prevalência. Os autores concluíram que assim como em outros países da América Latina, a incidência de DII obtida na região foi considerada baixa e menor do que aquelas verificadas em alguns países do sul da Europa. Eles atribuíram o aumento da prevalência a melhores políticas de saúde da região para os portadores de DII (VICTORIA C R, SASSAKI L Y, NUNES H R C, 2009).

Ainda na região sudeste do país, em 2017 foi publicado por Santos e cols estudo feito em um ambulatório no Rio de Janeiro entre maio e julho de 2016, envolvendo 556 pacientes, com média de idade de 49,7 anos, maioria do sexo feminino e com DC (56,38%). Desses, a maioria tinha localização ileocolônica e comportamento estenosante. Nos portadores de RCU, a doença era principalmente pancolônica. Incidência e prevalência não foram reportadas pelo estudo (SANTOS R M, CARVALHO A T P, SILVA K S, et al, 2016).

Outro estudo, publicado em 2015 por Parente e cols, avaliou 252 pacientes que faziam acompanhamento no ambulatório de DII do Hospital Universitário do Piauí entre os anos de 1988 a 2012. Os autores relataram uma média de atraso diagnóstico de 35,5 meses, com idade ao início dos sintomas variando entre 12 e 82 anos e média de 35,2 anos (DP 14,5), com predominância no sexo feminino e razão feminino:masculino de 1,3:1,0. A maioria dos pacientes possuíam RCU (60,3%), contra 39,7% com DC. A classificação de Montreal predominante na DC foi A2, L2, B1 e da RCU foi E2, seguida por E3 e E1. A prevalência de DII foi de 12,8 a cada 100.000 habitantes no ano de 2012 e a incidência variou de 0,08 a 1,53 casos/100.000 habitantes por ano, não sendo detalhado pelos autores os dados específicos de DC e RCU. Em 1988, a incidência foi de 0,08 casos/100.000 habitantes/ano, com pico em 2007 de 1,53 casos/100.000 habitantes/ano e 12,8 casos/100.000 habitantes/ano em 2012. Na década de 1988 até 1998 foi reportado aumento das DII, com taxa anual de 1 a 5 novos pacientes por ano. Ao contrário da área avaliada por Gasparini e cols, o presente estudo incluiu principalmente moradores de regiões precárias, com Indicadores de Desenvolvimento Humano baixos. Além disso, os pacientes avaliados eram atendidos em apenas um centro hospitalar, o que poderia subestimar a prevalência local (PARENTE J M L, COY C S R, CAMPELO V, et al, 2015).

Também do Nordeste, outros dois estudos foram avaliados na presente revisão. O primeiro deles foi realizado por Silva e cols na Bahia e publicado em 2015. Avaliou 267 pacientes portadores de RCU do ambulatório de uma universidade, entre janeiro de 2011 a setembro de 2012. Seu objetivo foi avaliar as variáveis clínicas e demográficas, relacionadas a colite extensa, necessidade de uso de corticoides ou de imunossupressão e evolução para colectomia. Algumas variáveis demográficas incluídas foram por exemplo cor da pele, local de residência, tabagismo e história familiar de DII. A duração média de doença foi de 7,56 anos, com média de idade de

39,4 anos, sendo também o sexo feminino mais acometido. Quanto à localização, observou-se predomínio de colite esquerda (42,7%). Nesse estudo, não foram reportados dados de prevalência ou incidência (SILVA B C, LYRA A C, MENDES C M C, et al, 2015). O segundo estudo, publicado por Delmondes e cols no Sergipe em 2015 utilizou dados de 87 pacientes ambulatoriais portadores de DII estudados entre outubro/2011 e dezembro/2014. A maior parte dos pacientes tinham RCU (54%), a maioria dos portadores de DC apresentavam Classificação de Montreal A1/A2L3B1 e na RCU E1>E2>E3. Assim como na publicação de Silva e cols, o autor não relatou dados de incidência ou prevalência, mas avaliou variáveis clínicas e demográficas como cor da pele, tabagismo, região de habitação, nível de escolaridade e idade (DELMONDES L M, NUNES M O, AZEVEDO A R, et al, 2015).

As publicações encontradas que avaliaram a região Centro-Oeste foram elaboradas por Souza (Mato Grosso) e por Arantes (Mato Grosso do Sul). Na primeira, divulgada em 2008, o autor utilizou-se de dados provenientes da Farmácia de medicações de alto custo do Estado no período de outubro a novembro de 2007. Duzentos e vinte portadores de DII foram avaliados, com média de idade de 37,5 anos, em sua maioria do sexo feminino (57%), sendo 54% com diagnóstico de RCU e 39% com DC. A Classificação de Montreal para a RCU foi E1>E3>E2 e para a DC foi L1B1 (não foi divulgada a idade ao diagnóstico da doença). O autor relata que por dificuldades técnicas relacionadas a registro de prontuários e à procedência dos pacientes não foi possível elaborar valores de incidência (SOUZA M, BELASCO A B S, AGUILAR-NASCIMENTO J E, 2008). Também Arantes utilizou-se de dados da Farmácia de medicações de alto custo do seu Estado, porém o período avaliado foi maior (janeiro de 2008 a dezembro de 2016). Quatrocentos e vinte e três pacientes foram estudados. A média de idade foi 46,01 anos, predominou o sexo feminino, na DC a localização colônica e na RCU a pancolite. Assim como o que foi relatado por Miranda dos Santos no Rio de Janeiro, o autor relatou maioria dos casos de portadores de DC (56,3% *versus* 43,7% da RCU). Incidência e prevalência também não foram calculadas (ARANTES J A V, SANTOS C H M, DELFINO B M, et al, 2017).

O estudo que representou o Sul do Brasil foi publicado por Kleinubing-Júnior em 2011, em Santa Catarina e avaliou 117 pacientes atendidos em um ambulatório entre 2007 e 2010. A maioria dos pacientes também eram mulheres, predominou a RCU (58,5%) e a idade média foi de 42,3 anos. A frequência de pancolite na RCU foi semelhante à

de envolvimento limitado ao reto e na DC a maioria dos pacientes tinha localização ileocolônica. Incidência e prevalência também não foram reportadas nesse estudo (KLEINUBING-JÚNIOR H, PINHO M S L, FERREIRA L C, et al, 2011).

No início de 2019, Quaresma e cols publicaram revisão descritiva dos dados de incidência e prevalência da DC e da RCU disponíveis no Brasil. Foi destacada a escassez de estudos que disponibilizassem esses dados, tanto no Brasil quanto em outros países recém industrializados e atribuiu-se essa falha à ausência de sistemas médicos unificados e confiáveis de registro de dados médicos. Os autores identificaram apenas quatro estudos que continham dados nacionais de incidência e prevalência das DII, incluindo Parente, Victoria, Martins e Gasparini, todos esses também abordados na presente revisão. Os trabalhos demonstraram aumento tanto da incidência quanto da prevalência das DII no Brasil, com a maioria dos casos concentrada nas regiões mais desenvolvidas do país. Concluíram que mais estudos epidemiológicos nacionais com metodologia mais acurada são necessários (QUARESMA AB, KAPLAN GG, KOTZE PG, 2019).

6 DISCUSSÃO

Os estudos incluídos na presente revisão avaliaram pacientes desde 1986 (VICTORIA C R, SASSAKI L Y, NUNES H R C, 2009) até 2016 (ARANTES J A V, SANTOS C H M, DELFINO B M, et al, 2017, (SANTOS R M, CARVALHO A T P, SILVA K S, et al, 2016). A média das idades dos pacientes foram de 35,9 a 49,7 anos e, em todos os estudos, o sexo feminino foi o mais acometido. Quanto à DII específica, prevaleceu a RCU, exceto nos estudos de Miranda dos Santos (Rio de Janeiro) e de Arantes (Mato Grosso do Sul). A classificação de Montreal não foi relatada em todos os estudos e, nem todos que a descreveram o fizeram de forma completa na DC, ou seja, incluindo a idade ao diagnóstico (A), o comportamento da doença (B) e sua localização (L). Dois estudos identificaram mais pacientes com DC com idade ao diagnóstico entre 17 e 40 anos - A2 (PARENTE J M L, COY C S R, CAMPELO V, et al, 2015, MARTINS A L, VOLPATO R A, ZAGO-GOMES M P, 2018) e um registrou frequência igual de A1 e A2 (DELMONDES L M, NUNES M O, AZEVEDO A R, et al, 2015).

Quanto à localização na DC, Arantes e Parente relataram maior frequência em cólon (L2). Martins, frequência semelhante nos segmentos (L1 = L2 = L3). Machado de Souza, maior acometimento ileal (L1) e Delmondes, Kleinubing-Júnior e Miranda dos Santos localização mais encontrada em segmentos ileocolônicos (L3).

Em relação ao comportamento da doença, a maioria encontrou o comportamento não estenosante, não penetrante (B1) (PARENTE J M L, COY C S R, CAMPELO V, et al, 2015, MARTINS A L, VOLPATO R A, ZAGO-GOMES M P, 2018, DELMONDES L M, NUNES M O, AZEVEDO A R, et al, 2015, SOUZA M, BELASCO A B S, AGUILAR-NASCIMENTO J E, 2008) e apenas o estudo de Miranda dos Santos registrou que o comportamento mais encontrado foi o estenosante (B2).

Dos quatro estudos que trouxeram dados referentes a incidência e prevalência, dois foram feitos em São Paulo, um no Piauí e um no Estado do Espírito Santo. A maior incidência geral de DII relatada foi de 13,3 no estudo de Gasparini. Em seguida, vem Victoria com 9,73, depois Martins com 7,7 e Parente com 1,53. Quando avaliados especificamente DC e RCU, Gasparini relatou incidência respectivamente de 6,14 e 7,16, Victoria de 3,5 e 4,48 e Martins de 2,4 e 5,3. Parente não apresentou esses dados.

Em relação à prevalência geral das DII e específicas de DC e RCU os autores apresentaram a prevalência por 100.000 habitantes respectivamente, Gasparini 52,6, 24,3 e 28,3, Martins 38,2, 14,1 e 24,1, Victoria 22,6, 5,65 e 14,81. Parente relatou apenas a prevalência geral das DII (12,8/ 100.000 habitantes).

Sendo o Brasil um país de dimensões continentais, os dados coletados em diferentes regiões variam de forma significativa. Essa diferença encontrada em diversos estados do país está provavelmente relacionada a fatores sociais, étnicos, econômicos e culturais. Nos estudos nacionais disponíveis, menor prevalência e incidência das DII foi relatada no Piauí, Estado com grandes limitações financeiras, que poderiam levar a atrasos e erros diagnósticos. Além disso, maiores incidência e prevalência das DII são relatadas mundialmente em países mais desenvolvidos, não só por fatores relacionados a notificação, mas provavelmente a hábitos de vida da população local. Isso também é compatível com as maiores incidências nacionais relatadas por Gasparini e Victoria no Estado de São Paulo, cujos parâmetros sociais e econômicos equivalem a muitos países desenvolvidos.

Poucos são os estudos que avaliam o perfil epidemiológico das DII no Brasil. As limitações para a coleta de dados são semelhantes às existentes em outros países em desenvolvimento, como por exemplo, retardo e erros de diagnóstico e nos registros unificados nacionais. Dos trabalhos avaliados na revisão atual, apenas quatro apresentam dados de incidência e prevalência da população estudada. Estes, revelaram que o Brasil vem seguindo a mesma tendência de crescimento de incidência e prevalência das DII vista em outros países recém industrializados. Dos outros estudos incluídos, alguns trouxeram dados como classificação de Montreal da DC e da RCU, idade dos pacientes que participaram do estudo e sexo mais acometido pelas DII. Cabe ressaltar o quão diferentes foram as metodologias, os dados incluídos e o número de pacientes avaliados. Diante disso, uma interpretação e comparação entre esses dados pode ficar comprometida. Mesmo assim, ficou evidente o aumento da incidência das DII nas últimas décadas, resultando em aumento da prevalência das DII no Brasil, o que é compatível com a tendência mundial observada nos países desenvolvidos e com o crescimento da incidência e prevalência visto nos países em desenvolvimento.

Uma vez identificadas as disparidades entre diferentes regiões do Brasil, a importância de estudos epidemiológicos na elaboração de políticas de saúde e a escassez desse tipo de avaliação no Brasil, observa-se a necessidade de novos trabalhos em mais regiões do país.

7 CONCLUSÃO

Apesar das limitações encontradas nos estudos epidemiológicos disponíveis até o momento no Brasil, incluindo metodologia, local de realização, número de pacientes, entre outros, observa-se o aumento da incidência e prevalência das DII no país, seguindo a tendência observada em outros países recém industrializados. Em relação aos outros dados analisados, como Classificação de Montreal para DC e RCU, existe uma escassez de dados, impedindo conclusões definitivas. A grande variedade cultural, social, genética e econômica entre as regiões desse grande país, mostra serem necessários estudos em diferentes regiões, levando em conta as peculiaridades locais, permitindo que estratégias de saúde sejam traçadas baseadas nos dados específicos. O conjunto de achados regionais permitiria ainda a construção das características nacionais, incluindo o Brasil nas avaliações mundiais de DII de forma mais acurada, contribuindo para maior conhecimento científico dessas doenças.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arantes JAV, Santos CHM, Delfino BM, Silva BA, Souza RMM, Souza TMM, Flávio IDM, Ferreira CG, Cruz SBG. **Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease.** *j coloproctol (rio j)*. 2017;37(4):273–278.
2. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. **Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use, and Risk for Crohn Disease Ulcerative Colitis.** *Ann Intern Med*. 2012 Mar 6;156(5):350-9. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007.
3. Bernstein CN¹, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. **The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study.** *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1559-68. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x.
4. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. **Pathogenesis of Crohn's disease.** *F1000Prime Rep*. 2015: 7-44. doi:10.12703).
5. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. **The burden of inflammatory bowel disease in Europe.** *J Crohns Colitis*. 2013 May;7(4):322-37. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.010. Epub 2013 Feb 8.

6. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. **Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases.** *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785-94. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.055.

7. Delmondes LM , Nunes MA, Azevedo AR, Oliveira MMS, Coelho LER, Torres-Neto JR. **Clinical and Sociodemographic Aspects of Inflammatory Bowel Disease Patients.** *Gastroenterol Res*. 2015;8(3-4):207-215.

8. Edward V. Loftus, Jr. **Update on the Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in the United States.** *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016 Nov; 12(11): 704–707.

9. García Rodríguez LA¹, Ruigómez A, Panés J. **Acute Gastroenteritis Is Followed by an Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease.** *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1588-94. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.004.

10. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. **Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil.** *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2018;11 423–429.

11. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, Vadan R, Goldis A, Balan G, Iacob S, Dobru D, Saftoiu A. **Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study.** *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;16(11):1153-9.

12. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Assche GV, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Reider F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Jiullerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P. **3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management.** J Crohns Colitis. 2017 Jan;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168. Epub 2016 Sep 22.

13. Jacobsen BA, Fallingborg J, Rasmussen HH, Nielsen KR, Drewes AM, Puhoe E, Nielsen GL, Sørensen HT. **Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978–2002.** Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun;18(6):601-6.

14. Johan Burisch & Pia Munkholm. **The epidemiology of inflammatory bowel disease.** Scand J Gastroenterol. 2015 Aug;50(8):942-51. doi: 0.3109/00365521.2015.1014407. Epub 2015 Feb 17.

15. Kleinubing-júnior H, Pinho MSL, Ferreira LC, Bachtold GA, Merikleinubing-júnior A. **Perfil dos pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias intestinais.** ABCD Arq Bras Cir Dig Artigo Original 2011;24(3): 200-203.

16. Kotze PG, Underwood FG, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, Iade B, Bosques-Padilla F, Teixeira FV, Juliao-Banos F, Simian D, Ghosh S, Panaccione R, Ng SC, Kaplan GG. **The progression of inflammatory bowel disease**

- throughout Latin America: a systematic review.** *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019.
17. Kuna AT. **Serological markers of inflammatory bowel disease.** *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(1):28-42. <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2013.006>.
 18. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Lakatos PL. **Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006.** *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Dec;17(12):2558-65. doi: 10.1002/ibd.21607. Epub 2011 Jan 6.
 19. Lapidus A. **Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: An epidemiological update.** *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 7; 12(1): 75–81.
 20. Lee HS, Choe J, Lee HJ, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Yoon YS, Yu CS, Kim JH, Yang SK. **Change in the diagnosis of inflammatory bowel disease: a hospital-based cohort study from Korea.** *Intest Res*. 2016 Jul;14(3):258-63. doi: 10.5217/ir.2016.14.3.258. Epub 2016 Jun 27.
 21. Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. **Crohn's Disease in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: Incidence, Prevalence, and Survival.** *Gastroenterology*. 1998 Jun;114(6):1161-8.

22. Longobardi T, Jacobs P, Wu L, Bernstein CN. **Work Losses Related to Inflammatory Bowel Disease in Canada: Results From a National Population Health Survey.** *Am J Gastroenterol.* 2003 Apr;98(4):844-9. doi:10.1016/S0002-9270(03)00042-x.
23. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J. **ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications.** *J Crohns Colitis.* 2019 Feb 1;13(2):144-164. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.
24. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagórowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F. **European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders.** *J Crohns Colitis.* 2017 Jun 1;11(6):649-670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
25. Martins AL, Volpato RA, Zago-Gomes MP. **The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease.** *Gastroenterology (2018) 18:87.* <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0822-y>.

26. Ng, SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, Wong TC, Leung VK, Tsang SW, Yu HH, Li MF, Ng KK, Kamm MA, Studd C, Bell S, Leong R, de Silva HJ, Kasturiratne A, Mufeeena MNF, Ling KL, Ooi CJ, Tan PS, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Pisespongsa P, Manatsathit S, Rerknimitr R, Aniwana S, Wang YF, Ouyang Q, Zeng Z, Zhu Z, Chen MH, Hu PJ, Wu K, Wang X, Simadibrata M, Abdullah M, Wu JC, Sung JJY, Chan FKL. **Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease Based on Results From the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study.** *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):158-165.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.007. Epub 2013 Apr 9.
27. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, Silva RM, Stephan C, Zeitune JMR. **Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil.** *World J Gastroenterol* 2015 January 28; 21(4): 1197-1206. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1197.
28. Quaresma AB, Kaplanb GG, Kotzecz PG. **The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil.** *Curr Opin Gastroenterol* 2019, 35:259
264doi:10.1097/MOG.0000000000000534.
29. Romberg-Camps MJ, Hesselink-van de Kruijs MA, Schouten LJ, Dagnelie PC, Limonard CB, Kester AD, Bos LP, Goedhard J, Hameeteman WH, Wolters FL, Russel MG, Stockbrügger RW. **Inflammatory Bowel Disease in South Limburg (the Netherlands) 1991–2002: Incidence, diagnostic delay, and seasonal variations in onset of symptoms.** *J Crohns Colitis*. 2009 Jun;3(2):115-24. doi: 10.1016/j.crohns.2008.12.002. Epub 2009 Feb 12.

30. Santos RM, Carvalho ANP, Silva KS, Sá SPC, Santos AH, Sandinha MR.
Inflammatory bowel disease: outpatient treatment profile. Arq Gastroenterol
2017. v. 54 n° 2 Abr/Jun. 96-100. dx.doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-01.
31. Sartor RB. **Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and
ulcerative colitis.** Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006 Jul;3(7):390-407.
doi:10.1038/ncpgasthep0528.
32. Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister
AR, Sandbor WJ. **The Natural History of Fistulizing Crohn's Disease in Olmsted
County, Minnesota.** Gastroenterology. 2002 Apr;122(4):875-80.
doi:10.1053/gast.2002.32362..
33. Shivananda S¹, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van
Blankenstein M. **Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there
a difference between north and south? Results of the European collaborative
study on inflammatory bowel disease (EC-IBD).** Gut. 1996 Nov;39(5):690-7.
34. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus Jr. EV. **Incidence and
Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County,
Minnesota From 1970 Through 2010.** Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 June ;
15(6): 857–863. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.039.

35. Silva BC, Lyra AC, Mendes CMC, Ribeiro CPO, Lisboa SRO, Souza MTL, Portela RC, Santana GO. **The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population.** *BioMed Research International* Volume 2015, Article ID 359130, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/359130>.
36. Silverberg MS¹, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhardt AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. **Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology.** *Can J Gastroenterol.* 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
37. Souza MM, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JE. **Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso.** *Rev bras Coloproct* Julho/Setembro, 2008: 324-328.
38. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. **An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia.** *Am J Gastroenterol.* 2008 Dec;103(12):3167-82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x.
39. Trallori G, Palli D, Saieva C, Bardazzi G, Bonanomi AG, d'Albasio G, Galli M, Vannozzi G, Milla M, Tarantino O, Renai F, Messori A, Amorosi A, Pacini F, Morettini A.. **A Population-Based Study of Inflammatory Bowel Disease in Florence over 15 Years (1978-92).** *Scand J Gastroenterol.* 1996 Sep;31(9):892-9.

40. Vermeire S. **Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease.** *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Oct;24 Suppl 3:2-10.

41. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRC. **Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo state, Brazil.** *Arq Gastroenterol* v. 46 – no.1 – jan./mar. 2009: 20-25.