



JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E
FENÓTIPOS CLÍNICOS DAS DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS NO
NORDESTE DO BRASIL**

CAMPINAS

2014



Universidade Estadual de Campinas
Faculdade de Ciências Médicas

JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E FENÓTIPOS CLÍNICOS
DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS NO
NORDESTE DO BRASIL**

Orientadora: Prof. Dr. José Murilo Robilotta Zeitune

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção de título de Doutor em Ciências Médicas, na área de concentração em Medicina Interna

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pelo aluno **JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE** e orientado pelo **PROF. DR. JOSÉ MURILO ROBILOTTA ZEITUNE**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2014

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P215c Parente, José Miguel Luz, 1959-
Características demográficas e fenótipos clínicos das doenças inflamatórias intestinais no Nordeste do Brasil / José Miguel Luz Parente. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: José Murilo Robilotta Zeitune.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Doença de Crohn. 3. Retocolite ulcerativa. 4. Colite ulcerativa. 5. Epidemiologia. I. Zeitune, José Murilo Robilotta, 1943-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Demographic aspects and clinical phenotypes of inflammatory bowel diseases in Northeastern Brazil

Palavras-chave em inglês:

Inflammatory bowel diseases

Crohn's disease

Ulcerative rectocolitis

Ulcerative colitis

Epidemiology

Área de concentração: Medicina Interna

Titulação: Doutor em Ciências Médicas

Banca examinadora:

José Murilo Robilotta Zeitune [Orientador]

Heitor Siffert Pereira de Souza

Sender Jankiel Miszputen

João José Fagundes

Raquel Franco Leal

Data de defesa: 28-07-2014

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE

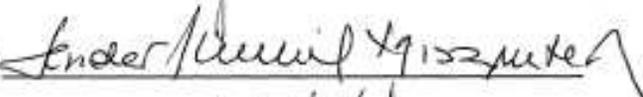
Orientador (a) PROF(A). DR(A). JOSÉ MURILO ROBILOTTA ZEITUNE

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). JOSÉ MURILO ROBILOTTA ZEITUNE



2. PROF(A). DR(A). SENDER JANKIEL MISZPUTEN

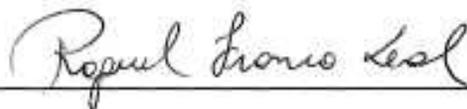


3. PROF(A). DR(A). HEITOR SIFFERT PEREIRA DE SOUZA



4. PROF(A). DR(A). JOÃO JOSÉ FAGUNDES

5. PROF(A). DR(A). RAQUEL FRANCO LEAL



Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas

Data: 28 de julho de 2014

Aos meus pais,
José Parente Borges e Rita Luz Parente (*in memoriam*),
por todo o amor que tiveram por mim e estímulo à minha formação.

À minha esposa,
Mírian Perpétua Palha Dias Parente,
pelo seu carinho, afeto, lealdade e dedicação
em todos os momentos da nossa vida e,
aos meus filhos
Lucas e Fábio,
que são a razão da minha existência.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Murilo Robilotta Zeitune, pelo apoio, estímulo e confiança em mim depositados durante o Mestrado e o Doutorado.

Ao Prof. Dr. Viriato Campelo, pela amizade, desprendimento e dedicação dispensados a todos os participantes do curso de Doutorado Interinstitucional (DINTER) UFPI-Unicamp.

Aos colegas do DINTER, pelo companheirismo e troca de experiências acadêmicas ao longo do percurso nas diversas fases do curso.

Aos membros das bancas de qualificação e defesa do Doutorado, por aceitarem o convite com prontidão e pelas contribuições feitas a esta pesquisa.

Aos colegas professores das instituições universitárias da região Nordeste que se engajaram e participaram arduamente em seus hospitais na inclusão de sujeitos desta pesquisa.

Aos Professores Celso Stephan, Marco Antônio Araújo e Jesusmar Ximenes Andrade, pelo suporte que prestaram na tabulação de dados e análises estatísticas.

Aos médicos residentes e internos de Medicina de todos os hospitais universitários que contribuíram com levantamento de prontuários e entrevistas com os pacientes.

Aos acadêmicos de Medicina da UFPI Leonardo Araújo Costa e Renata Mendes da Silva, externo especial agradecimento pela colaboração prestada nesta pesquisa.

Aos dirigentes, coordenadores, professores e servidores da Coordenação de Pós-Graduação da Unicamp, pelo apoio irrestrito ao DINTER Unicamp-UFPI.

Enfim, a todos que contribuíram para a realização desta pesquisa das mais diversas maneiras, quer seja por meio de apoio afetivo, psicológico, científico ou logístico.

Muito obrigado!

*Os obstinados são sublimes.
Quem é apenas bravo só tem impulso,
quem é apenas valoroso só tem temperamento,
quem é apenas corajoso só tem vontade,
mas quem é obstinado possui grandeza.*

VICTOR-MARIE HUGO



RESUMO

Introdução: Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) são as duas principais doenças inflamatórias intestinais (DII), cuja prevalência é mais expressiva no norte da Europa, Estados Unidos da América e Canadá. Mais recentemente, elas passaram a ser detectadas em frequência crescente em todos os continentes.

O objetivo desta pesquisa foi analisar as características demográficas e fenótipos clínicos dos pacientes com DII no Nordeste brasileiro, referentes à época da confirmação do diagnóstico.

Casuística e Método: Este é um estudo descritivo e transversal, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFPI. Foram incluídos censitariamente os pacientes com DII que faziam seguimento clínico em serviços especializados de hospitais universitários em todas as capitais do Nordeste do Brasil. As variáveis analisadas foram: as características demográficas e socioeconômicas, e os dados clínicos de DC e RCUI de acordo com a classificação de Montreal. As análises estatísticas incluíram: média, mediana e desvio padrão para variáveis quantitativas; teste do qui-quadrado (χ^2) de Pearson para análise das variáveis qualitativas. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Foram incluídos 913 indivíduos com DII, sendo 486 (52,1%) com RCUI, 412 (44,2%) com DC e 35 (3,7%) com colite não classificada (CNC). A idade dos pacientes variou de 8 anos a 83 anos, média de 37,9 (DP = 14,4) anos, sendo 469 (50,3%) mulheres. Em todo o período estudado (1975 - 2013), o atraso na confirmação diagnóstica foi de 31,0 meses. As características preponderantes dos pacientes com DC, segundo a classificação de Montreal foram: idade entre 17 e 40 anos (A2), localização com envolvimento de cólons (L2) e comportamento inflamatório (B1). Para os pacientes com RCUI, houve predomínio de pacientes com idade entre 17 e 40 anos e extensão da doença até ângulo esplênico (E2).

Conclusão: Este estudo demonstrou que houve expressivo aumento na frequência de DC e RCUI na região Nordeste do Brasil nos últimos trinta anos.



ABSTRACT

Introduction: Usually, inflammatory bowel diseases (IBD), as Crohn`s disease (CD) and ulcerative colitis (UC), have been described in northern Europe, United States of America and Canada. In the last decades, IBD frequency has been also increased in all continents.

The aim of the study was to analyze the demographic characteristics and clinical phenotypes of IBD in the northeastern of Brazil, according to the time of the diagnosis.

Casuistic and methods: This is a cross-sectional study, which was approved by the Institutional Ethics and Research Committee. We included patients who were undergoing medical treatment for IBD in specialized centers in the Federal University Hospitals from all Northeastern areas in Brazil. Demographic and socioeconomic characteristics were analyzed, as well as clinical data of CD and UC according to the Montreal classification. Statistical analyses included mean, median and standard deviations for quantitative variables, and the Pearson chi-square (χ^2) test for qualitative variables. The level of significance adopted was 5%.

Results: A total of 913 patients with IBD were included, 486 (52,1%) with UC, 412 (44,2%) with CD and 35 (3,7%) with unclassified colitis (UnC). The ages ranged from 8 years to 83 years, mean 37.9 (SD = 14.4) years. Of the total, 469 (50.3%) were women. Throughout the study period (1975 - 2013), the delay in diagnosis confirmation was 31.0 months. The predominant characteristics of CD patients, according to the Montreal classification were: age between 17 and 40 years (A1); colon location (L2); and inflammatory behavior (B1). For patients with UC, there was a predominant age between 17 and 40 years, and left colitis (E2).

Conclusion: This study showed that there was significant increase in the frequency of IBD (CD and UC) in northeastern of Brazil over the past thirty years.

LISTAS DE ABREVIATURAS

ARLM	Análise de Regressão Logística Múltipla
bpm	Batimentos por minuto
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CI	Colite Indeterminada
CNC	Colite Não Classificada
DC	Doença de Crohn
dl	Decilitro
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
DP	Desvio Padrão
<i>EC-IBD</i>	<i>European collaborative study on inflammatory bowel disease</i>
et al. (e col.)	Demais autores
g	Gramma
h	Hora
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança

IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDHM-UF	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal por Unidade da Federação
MEI	Manifestação Extra-Intestinal
mm	Milímetro
N	Representa o tamanho da amostra
OMS	Organização Mundial de Saúde
<i>p</i>	Probabilidade
“p”	Modificador para indicar envolvimento perianal
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
RCUI	Retocolite ulcerativa idiopática
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
UF	Unidade da Federação
UFPI	Universidade Federal do Piauí
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE SINAIS E SÍMBOLOS

$^{\circ}\text{C}$	Graus centígrados
$=$	Igual a
$>$	Maior que
$<$	Menor que
\geq	Maior ou igual a
\leq	Menor ou igual a
χ^2	Qui-quadrado
$\%$	Porcentagem

	Pág.
Tabela 1 Indicadores demográficos e socioeconômicos no Brasil e na região Nordeste, referentes à cor da pele autodeclarada, educação e renda, segundo o IBGE (PNAD 2012).....	67
Tabela 2 Características demográficas dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais, doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCUI) e colite não classificada (CNC), de acordo com o sexo, raça, educação, local de residência e renda familiar, 1975-2013.....	81
Tabela 3 Aspectos clínicos dos pacientes com doença de Crohn (N=412) à época do diagnóstico, de acordo com a classificação de Montreal, no Nordeste (Brasil), 1975-2013.....	83
Tabela 4 Correlação entre doença perianal e os elementos fenotípicos da Doença de Crohn segundo a classificação de Montreal, no Nordeste (Brasil), 1975-2013.....	84
Tabela 5 Aspectos clínicos dos pacientes com retocolite ulcerativa (N=486) à época do diagnóstico, segundo a idade e extensão da doença, no Nordeste (Brasil), 1975-2013.....	85
Tabela 6 Aspectos clínicos dos pacientes com CNC (N=35) à época do diagnóstico, segundo a idade e extensão da doença, no Nordeste (Brasil), 1975-2013.....	86

	Pág.
Figura 1 Evolução temporal da RCUI nos diversos países e continentes, abrangendo três períodos: antes de 1960, de 1960 a 1979 e de 1980 a 2008, segundo Molodecky e col.....	55
Figura 2 Evolução temporal da RCUI nos diversos países e continentes, abrangendo três períodos: antes de 1960, de 1960 a 1979 e de 1980 a 2008, segundo Molodecky e col.....	56
Figura 3 Área geográfica de abrangência desta pesquisa, correspondendo à região Nordeste do Brasil.....	66
Figura 4 Fenômeno migratório de zonas rurais para zonas urbanas no Brasil e na região Nordeste, representado pelo percentual da população urbana, segundo o IBGE, 1970-2010.....	67
Figura 5 Distribuição dos pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais (N = 933), segundo a tipificação da doença [retocolite ulcerativa (RCUI), doença de Crohn (DC) e colite não classificada (CNC)], região Nordeste (Brasil), 1975-2013.....	75
Figura 6 Distribuição dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII), de acordo com a faixa etária, média e quartis, no Nordeste do Brasil, 1975-2013.....	76

Figura 7	Distribuição, frequências, mediana e quartis dos pacientes com doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCUI) e colite não classificada (CNC), de acordo com a faixa etária, no Nordeste do Brasil, 1975-2013.....	77
Figura 8	Distribuição dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII), doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCUI) e colite não classificada (CNC), de acordo com o sexo e faixa etária, no Nordeste do Brasil, 1975-2013.....	78
Figura 9	Frequência anual das doenças inflamatórias Intestinais (DII), segundo a tipificação da doença [retocolite ulcerativa (RCUI), doença de Crohn (DC) e colite não classificada (CNC)] e o ano da realização do diagnóstico, região Nordeste (Brasil), 1975-2013.....	87
Figura 10	Tempo médio (em meses) de atraso para confirmação do diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais (DII total) no Nordeste (Brasil), por quinquênios, 1975-2013.....	88

LISTA DE QUADROS

	Pág.
Quadro 1 Classificação de Montreal para os fenótipos da Doença de Crohn.....	49
Quadro 2 Classificação de Montreal, modificada, para Retocolite Ulcerativa Idiopática.....	51

	Pág.
RESUMO	xv
ABSTRACT	xix
1- INTRODUÇÃO	43
1.1- Doenças inflamatórias intestinais	45
1.2- Doença de Crohn	46
1.3- Retocolite ulcerativa idiopática	50
1.4- Epidemiologia	51
1.5- Justificativa	57
2- OBJETIVOS	59
2.1- Objetivo geral	61
2.2- Objetivos específicos	61
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS	63
3.1- Delineamento	65
3.2- Local do estudo	65
3.3- População do estudo e coleta de dados	68
3.4- Definição diagnóstica das doenças	69
3.5- Fonte de dados	69
3.6- Critérios de inclusão	69

3.7- Critérios de exclusão.....	70
3.8- Variáveis do estudo.....	70
3.9- Processamento dos dados e análise estatística.....	71
3.10- Aspectos éticos.....	71
4- RESULTADOS.....	73
4.1- Características demográficas.....	75
4.2- Características e fenótipos clínicos.....	82
5- DISCUSSÃO.....	89
5.1- Características demográficas e aspectos epidemiológicos.....	91
5.2- Características e fenótipos clínicos.....	98
5.3- Considerações finais.....	101
6- CONCLUSÃO.....	103
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107
8- ANEXOS.....	119
Anexo 1- Centros participantes da pesquisa, por cidade e estado da Região Nordeste, universidade e professores responsáveis pela coleta de dados.....	121
Anexo 2- Formulário para coleta de dados da pesquisa.....	123
Anexo 3- Certificado de Aprovação Ética da pesquisa pelo CEP da UFPI.....	125
Anexo 4- Certificados de divulgação do estudo em eventos científicos nacionais.....	127

Anexo 5- Manuscrito (no 10550) submetido e aceito para publicação no periódico World Journal of Gastroenterology.....	133
9- APÊNDICE.....	137
9.1- Apêndice 1- Figuras.....	139



1- INTRODUÇÃO

1.1- Doenças inflamatórias intestinais

As doenças Inflamatórias Intestinais (DII) abrangem um grupo de enfermidades crônicas que acometem o trato gastrointestinal (TGI) (Brazilian, 2010; Mulder et al., 2014). Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) são as duas principais enfermidades deste grupo, que se diferenciam entre si por apresentar características fisiopatológicas, clínicas, patológicas e terapêuticas inerentes a cada uma delas (Betteridge et al., 2013; Dignass et al., 2012; Van Assche et al., 2010). Quando não é possível fazer a diferenciação entre DC e RCUI, nos casos de colite que apresentam elementos clínicos, endoscópicos e anatomopatológicos das duas doenças, classifica-se a enfermidade como colite indeterminada (CI) ou colite não classificada (CNC) (Baumgart; Sandborn, 2007).

Os pacientes com DII também podem apresentar acometimento de outros órgãos, definido como manifestação extra-intestinal (MEI). Esses outros órgãos e suas respectivas MEI mais comumente encontradas são: **a)** articulações periféricas e axiais: artralgia, artrite periférica, sacroiliite e espondilite anquilosante; **b)** pele e mucosas: eritema nodoso, pioderma gangrenoso e aftas orais; **c)** fígado: hepatite autoimune e colangite esclerosante primária; e **d)** olhos: episclerite e uveíte (Nikolaus; Schreiber, 2007).

A fisiopatogenia das DII é extremamente complexa e ainda não está completamente esclarecida. Os conhecimentos atuais indicam que, em indivíduos geneticamente susceptíveis, vários fatores ambientais e alteração na composição da microbiota intestinal comensal podem representar os gatilhos responsáveis por distúrbios nas respostas imunológicas inatas e adaptativas do TGI, que levam ao desencadeamento e ulterior modulação dessas doenças (Baumgart; Carding, 2007; Knights; Lassen; Xavier, 2013). Tanto a DC quanto a RCUI são caracterizadas por forte influência genética (Spehlmann et al., 2008). O mapeamento genômico pelo projeto Imunochip humano, concluído em 2012, ampliou para 163 os loci genéticos relacionados às DII. Desses, 110 (67,0%)

conferem susceptibilidade tanto para DC quanto para RCUI; 30 loci são específicos para DC e 23 específicos para RCUI. Além disso, esse projeto Imunochip humano também ressaltou que o polimorfismo genético detectado pode determinar susceptibilidade mútua para DII e doenças infecciosas, tais como Micobactérias, como também compartilhar o desencadeamento de processo inflamatório em vários órgãos, com o aparecimento de outras doenças inflamatórias imuno-mediadas (Jostins et al., 2012; Vermeire; Rutgeerts, 2013). Por outro lado, o processo de urbanização da sociedade tem demonstrado que é um importante fator para o desencadeamento das DII. Os fatores que proporcionam tal aumento de susceptibilidade ainda precisam ser melhor estudados e bem estabelecidos (Spehlmann et al., 2008).

1.2- Doença de Crohn

A doença de Crohn foi reconhecida como entidade clínica nas primeiras décadas do século XX, com as publicações feitas por TK Dalziel (1913), na Escócia, e E Moschcowitz & AO Wilensky (1923) nos Estados Unidos da América. Posteriormente, em 1932, os médicos norte americanos Burrill B. Crohn, Leon Ginzburg e Gordon D Oppenheimer descreveram com mais detalhes as características clínicas e patológicas dessa enfermidade de etiologia desconhecida, que comprometia o íleo terminal (Crohn; Ginzburg; Oppenheimer, 1932). Essa nova entidade clínica, por eles denominada de “ileíte regional”, caracterizava-se por processo inflamatório subagudo ou crônico, com formação de granulomas, e tendo como apresentação clínica um largo espectro de manifestações de acordo com o comportamento predominante, ou seja, se inflamatório, estenosante ou fistulizante. A partir de então, a literatura consagrou essa enfermidade com o nome do primeiro autor daquele estudo, historicamente denominada como “doença de Crohn”. Com o avanço do conhecimento sobre essa enfermidade, verificou-se que a DC não se restringia apenas ao íleo terminal, mas também havia acometimento em outros segmentos

do TGI, determinando apresentações clínicas com fenótipos heterogêneos (Gasche et al., 2000; Lockhart-Mummery; Morson, 1960; Stange et al., 2006).

A DC apresenta evolução crônica, com períodos de recorrência, podendo afetar qualquer segmento do TGI desde a boca até o ânus. Caracteristicamente, na DC ocorre processo inflamatório crônico descontínuo, havendo áreas com acometimento da doença, entremeadas por outras áreas poupadas em um mesmo segmento topográfico do TGI, configurando um aspecto macroscópico salteado. O processo inflamatório na DC não se restringe à mucosa, atingindo camadas mais profundas da parede do TGI, até a serosa, ocorrendo também comprometimento da gordura mesentérica e linfonodos adjacentes ao segmento do tubo digestivo com doença (Baumgart; Sandborn, 2012a). Além desse comportamento inflamatório, a DC também se caracteriza por apresentar comportamento estenosante, no qual ocorre processo fibrosante mais intenso, com conseqüente restrição luminal e evolução clínica com quadros de suboclusão e até mesmo síndrome de obstrução intestinal; comportamento penetrante, com formação de fístulas entero-entericas, entero-cutâneas e para órgãos adjacentes, como também abscessos intracavitários ou subcutâneos; e envolvimento da região perianal, caracterizado por plicomas aberrantes, fissuras anais, fístulas perianais e abscessos perianais (Baumgart; Sandborn, 2012a; Gasche et al., 2000).

O quadro clínico da DC na sua fase inicial é extremamente pleomórfico, a depender das características comportamentais preponderantes da doença, ou seja, se há predomínio de aspecto inflamatório, estenosante ou penetrante; bem como da localização topográfica de instalação da doença no TGI; e, da gravidade clínica. Na maioria dos casos, a doença se instala em indivíduos jovens e as manifestações clínicas estão relacionadas à atividade inflamatória no segmento do TGI acometido (Peyrin-Biroulet et al., 2012). Conseqüentemente, surge diarreia com duração superior a seis semanas, com ou sem sangue e muco nas fezes, dor abdominal, emagrecimento e desnutrição, além de sintomas e sinais clínicos indicadores de comprometimento sistêmico, como anorexia,

astenia e febre, que impactam negativamente na qualidade de vida dos indivíduos afetados. A avaliação laboratorial habitualmente revela provas de atividade inflamatória elevadas (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa), anemia, hipoalbuminemia e elevação das taxas de calprotectina e lactoferrina nas fezes (Van Assche et al., 2010).

Os métodos diagnósticos para confirmação de DC incluem exames endoscópicos, exames de imagem e histopatológicos de espécimes coletados por endoscopia ou peças cirúrgicas. Os elementos morfológicos endoscópicos, seja no reto e cólons, intestino delgado ou mesmo no TGI superior, incluem desde lesões aftoides isoladas, passando por lesões ulceradas mais profundas e até mesmo grandes ulcerações lineares ou serpiginosas. Caracteristicamente, as lesões acometem irregularmente e assimetricamente a mucosa do TGI, conferindo aspecto salteado (“*skip lesions*”), com áreas macroscopicamente normais entreando as áreas com processo inflamatório. Tendo em vista que o processo inflamatório pode atingir toda a parede do órgão acometido, o aspecto endoscópico também pode se apresentar em formato calcetado, em paralelepípedo ou *cobblestone* (Baumgart; Sandborn, 2012b; Nikolaus; Schreiber, 2007).

Os exames de imagem, sobretudo os métodos que utilizam protocolo para enterografia por ressonância magnética ou tomografia computadorizada, também podem identificar aqueles elementos morfológicos descritos em exames endoscópicos. Além disso, eles são extremamente úteis para caracterizar se há acometimento transmural da DC, evidenciando com bastante clareza o envolvimento da serosa, gordura mesentérica, linfonodos e dilatação vascular nas áreas adjacentes aos processos inflamatórios de alças do TGI, bem como a presença de fístulas enteroentéricas, entero-cutâneas e para a região perineal (Baumgart; Sandborn, 2012b; Van Assche et al., 2010).

A análise histopatológica de espécimes de biópsias endoscópicas ou cirúrgicas podem revelar infiltrado linfoplasmocitário com densidade e distribuição heterogêneas. Podem haver agrupamentos linfoplasmocitários, intercalados com

áreas paucicelulares. Folículos linfoides mais periféricos e granulomas não caseosos com formação de células gigantes multinucleadas são elementos histológicos bem sugestivos de DC (Baumgart; Sandborn, 2012b; Van Assche et al., 2010)

Tendo em vista a heterogeneidade de apresentações clínicas, bem como a necessidade de se uniformizar a descrição dos fenótipos clínicos da DC, foram elaboradas classificações para melhor definição desses aspectos. Atualmente, é utilizada a classificação de Montreal, proposta em 2005 no Congresso Mundial de Gastroenterologia (Satsangi et al., 2006; Silverberg et al., 2005), que refinou a classificação de Viena (1998) (Gasche et al., 2000). Na classificação de Montreal (Quadro 1), três categorias foram estabelecidas para caracterização dos fenótipos da doença: idade ao diagnóstico (A, do inglês *age*); localização (L, do inglês *location*); e comportamento (B, do inglês *behavior*); além de introduzir o modificador “p” para indicar quando ocorre doença perianal, independentemente das outras variáveis (Satsangi et al., 2006).

Quadro 1- Classificação de Montreal para os fenótipos da Doença de Crohn

Categorias	Características
Idade (<i>age</i>)	A1: ≤16 anos A2: 17 - 40 anos A3: >40 anos
Localização (<i>location</i>)	L1: Íleo terminal, com ou sem envolvimento ceco. L2: Cólon L3: Íleo e cólon L4: Trato gastrointestinal superior (proximalmente ao íleo terminal) Modificador L4: associação com L1, L2 ou L3
Comportamento (<i>behavior</i>)	B1: não estenosante e não penetrante B2: estenosante B3: penetrante
Modificador “p”	Envolvimento perianal

1.3- Retocolite ulcerativa idiopática

A RCUI caracteriza-se por processo inflamatório crônico limitado à camada mucosa do intestino grosso. Essa inflamação se inicia a partir do reto distal (proctite), podendo se estender de maneira retrógrada para alguns segmentos colônicos mais proximais (colite esquerda) ou até mesmo atingir todo o cólon (pancolite). Caracteristicamente, a doença avança em sentido distal para proximal no intestino grosso, atingidos os diversos segmentos de forma simétrica e contínua, sem áreas de interrupção no processo inflamatório, notando-se com bastante nitidez a interrupção abrupta entre as áreas topográficas acometidas e aquelas adjacentes que são saudáveis (Danese; Fiocchi, 2011; Ordás et al., 2012).

Na fase aguda de instalação da RCUI, o processo inflamatório pode ter gradação de leve, moderada a grave intensidade, havendo ainda uma forma de apresentação cataclísmica, a colite fulminante (Dignass et al., 2012; Stange et al., 2008). O curso clínico dessa doença é marcado com períodos de exacerbação intercalados com outros de remissão. As manifestações clínicas mais frequentes são caracterizadas por diarreia sanguinolenta, muitas vezes com muco, acompanhada de cólicas intestinais, tenesmo, urgência evacuatória, além de sintomas sistêmicos como febre, astenia e perda de peso (Adams; Bornemann, 2013; Di Sabatino et al., 2012; Ford; Moayyedi; Hanauer, 2013).

A confirmação diagnóstica da RCUI inclui a realização de colonoscopia e análise anatomopatológica de espécimes de biópsias do reto e cólons. Seus principais aspectos endoscópicos incluem: perda do padrão vascular submucoso, eritema, granulosidade, friabilidade, erosões, ulcerações e sangramento espontâneo. Estes elementos morfológicos estão presentes em menor ou maior quantidade, a depender da gravidade da doença. Os aspectos patológicos mais marcantes são: distorção da arquitetura de criptas, abscessos de criptas, infiltrado linfoplasmocitário e eosinofílico na lâmina própria, depleção de mucina, agregados linfóides, erosões e ulcerações na mucosa (Abreu;

Harpaz, 2007; Ford; Moayyedi; Hanauer, 2013). A classificação de Montreal para RCUI inclui apenas duas categorias: extensão e grau de atividade clínica (Quadro 2) (Satsangi et al., 2006; Silverberg et al., 2005).

Quadro 2- Classificação de Montreal, modificada(*), para Retocolite Ulcerativa Idiopática

Categories	Characteristics
Idade (age)	A1: ≤16 anos A2: 17 - 40 anos A3: >40 anos
Extensão (extension)	E1: doença limitada ao reto (proctite) E2: acometimento até flexura esplênica (colite esquerda) E3: além da flexura esplênica (colite extensa/pancolite)
Gravidade (severity)	S0: paciente assintomático ou em remissão clínica S1: grau leve (≤4 evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e provas de atividade inflamatória normais) S2: grau moderado (>4 evacuações/dia e mínimos sinais de toxicidade sistêmica) S3: grau intenso (>6 evacuações por dia, com sangue, frequência cardíaca >90 bpm, temperatura corporal ≥37.8 °C, hemoglobina sérica <10,5 g/dl e VHS ≥30 mm/h)

(*) A classificação original não contempla a variável “idade” (A).

1.4- Epidemiologia

Os dados publicados em todo o mundo acerca da epidemiologia das DII ainda não são muito fidedignos quanto a real magnitude do problema, tendo em vista que elas representam doenças distintas com características clínicas muito heterogêneas. Ademais, não existem marcadores biológicos patognomônicos para caracterização de cada entidade nosológica; nem sempre há adequada

disponibilidade tecnológica nos diversos centros para abordagem diagnóstica dessas enfermidades; e, com exceção de países onde os sistemas de saúde são mais organizados, em geral há deficiência de registros confiáveis dessas doenças na maior parte do mundo (Shanahan; Bernstein, 2009).

A despeito dessas barreiras para o real dimensionamento das taxas das DII, há firme entendimento, por parte de especialistas das diversas regiões do mundo que atuam nessa área, que nas últimas décadas tem-se vivenciado um gradual aumento da frequência de ambas as enfermidades inflamatórias intestinais nos diversos continentes. Além do incremento do número de publicações de estudos científicos, o crescente aumento de internações hospitalares com diagnóstico de DII tem confirmado essa tendência de avanço numérico e territorial dessas enfermidades (Baumgart et al., 2011; Molodecky et al., 2012).

Historicamente, as DII têm maior distribuição em regiões com maior desenvolvimento econômico, cuja população predominante tem características fenotípicas caucasianas. Assim, tanto a incidência quanto a prevalência dessas enfermidades têm sido mais elevadas sobretudo nos países do norte da Europa ocidental, Canadá, Estados Unidos da América, Austrália e Nova Zelândia (Burisch; Munkholm, 2013; NG et al., 2013a). Por outro lado, tem sido observado notável aumento da frequência de casos das DII nos países do sul e leste europeus nas últimas décadas, configurando uma característica expansão da sua ocorrência para outras regiões do planeta, diferentes daquelas onde tradicionalmente essas enfermidades eram detectadas (Baumgart et al., 2011; Cosnes et al., 2011). Embora os estudos epidemiológicos europeus mais antigos tivessem dado ênfase a respeito da existência de um nítido gradiente norte-sul e oeste-leste das DII, ou seja, ocorrência de maiores taxas de incidência e prevalência nos países mais ao norte dos Alpes e nas regiões mais ocidentais do continente europeu (Binder, 2004), mais recentemente também tem sido descrito aumento crescente da frequência dessas doenças na Europa oriental, Oriente Médio, norte da África e alguns países asiáticos (Ahuja; Tandon, 2010).

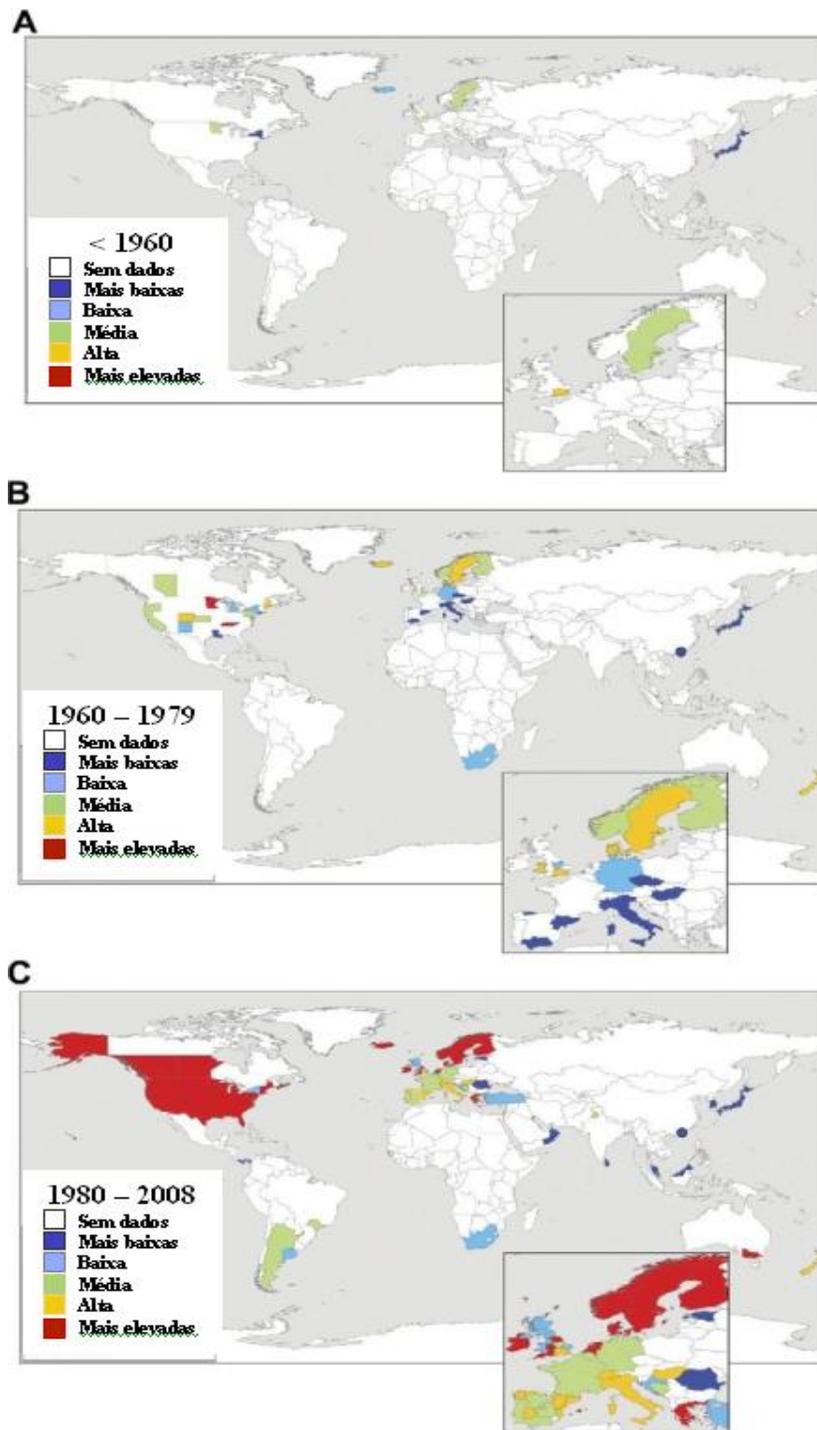
De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (Bernstein et al., 2010), a incidência global das DII mostra uma contrastante diferença entre o Ocidente e o Oriente. A incidência da RCUI vem apresentando significativo aumento desde a Segunda Guerra Mundial, sobretudo ocorrendo incremento em áreas onde previamente àquele período havia baixas taxas da doença, tais como Europa Oriental, Ásia e países em desenvolvimento. A incidência da DC, ainda de acordo com a OMS, apresenta as seguintes taxas ao redor do mundo: $1/100.000$ habitantes (mas provavelmente aumentando) na Ásia e América do Sul; $1-3/100.000$ habitantes no sul da Europa e África do Sul; $16/100.000$ habitantes na Nova Zelândia e Austrália; $14/100.000$ habitantes no Canadá; e, $7/100.000$ habitantes nos Estados Unidos da América. A prevalência da DC parece ser maior em áreas urbanas do que em regiões rurais e acomete preferencialmente indivíduos pertencentes a classes socioeconômicas e culturais mais elevadas. O progressivo aumento das taxas combinadas de incidência e prevalência e da expansão territorial das RCUI e DC em todo o mundo estão representadas nas figuras 1 e 2, respectivamente, de acordo com recente revisão sistemática conduzida por Molodecky e col. (2012) (Molodecky et al., 2012).

A América Latina é considerada uma região do planeta onde há baixa incidência e conseqüente baixa prevalência das DII. Todavia, existem apenas poucos estudos a respeito das características epidemiológicas das DII nos países latino americanos. De fato, algumas pesquisas isoladas têm mostrado que as taxas de frequências dessas enfermidades são bem inferiores àquelas dos países mais industrializados. Mas, similarmente ao que tem sido observado em outros continentes, vários estudos realizados em centros especializados em DII de diversos países dessa região também tem evidenciado esse fenômeno de crescimento da ocorrência tanto de DC quanto de RCUI (Buenavida et al., 2011; Figueroa C et al., 2005).

No Brasil, os estudos epidemiológicos das DII também são muito escassos, embora tenha-se observado aumento da frequência de atendimentos ambulatoriais e internamentos hospitalares nos grandes centros urbanos do Brasil

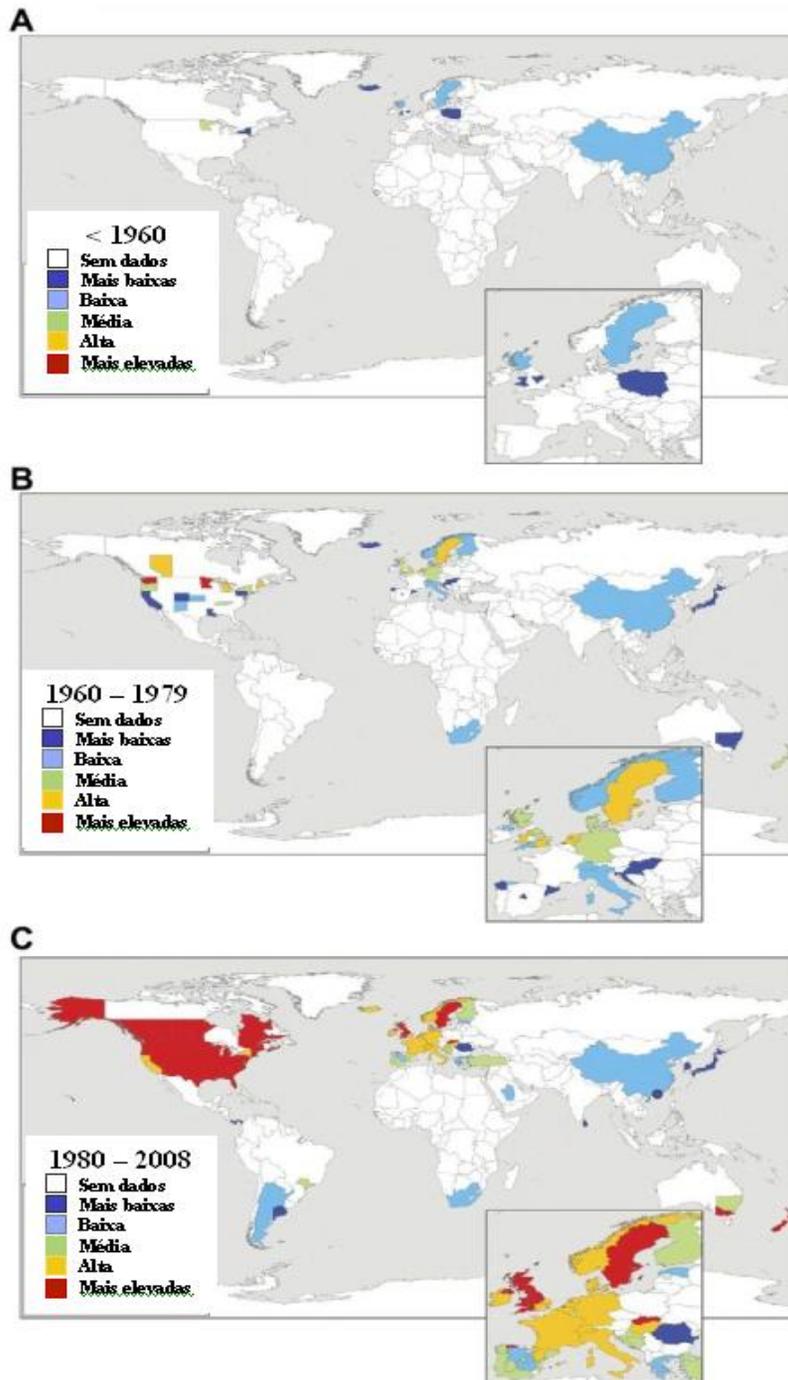
(Elia et al., 2007; Kleinubing-Júnior et al., 2011; Victoria; Sassak; Nunes, 2009).
Todavia, ainda não existem estudos em larga escala, com ampla abrangência do território brasileiro, no tocante à incidência, prevalência e dados sobre as características demográficas das DII.

As DII são enfermidades que acometem predominantemente pessoas jovens, embora ocorra início da apresentação em todas as faixas etárias. De modo geral, o pico da taxa de incidência da DC ocorre entre a segunda e a terceira décadas de vida, com progressiva redução de novos casos nas décadas subsequentes. Na RCUI também há maior incidência em adultos jovens, com pico entre a terceira e quarta décadas, mas as taxas de casos novos continuam elevadas entre a terceira e sétima décadas, sobretudo na população masculina (Bernstein et al., 2010; Binder, 2004).



Fonte: (Molodecky et al., 2012)

Figura 1- Evolução temporal da RCUI nos diversos países e continentes, abrangendo três períodos: antes de 1960, de 1960 a 1979 e de 1980 a 2008, segundo Molodecky e col. (2012).



Fonte: (Molodecky et al., 2012)

Figura 2- Evolução temporal da DC nos diversos países e continentes, abrangendo três períodos: antes de 1960, de 1960 a 1979 e de 1980 a 2008, segundo Molodecky e col. (2012).

Quanto à distribuição das DII de acordo com o gênero, existe variabilidade nos resultados de taxas de incidência e prevalência quando se consideram os estudos dos mais diferentes países. O estudo colaborativo europeu para DII mostrou que havia maior ocorrência de RCUI entre homens, enquanto na DC o predomínio de ocorrência foi entre as mulheres (Binder, 2004). Outras publicações na literatura por vezes apontam pequeno aumento nas taxas de DC entre homens e discreto predomínio de RCUI entre as mulheres. Todavia, de um modo geral, considerando o contexto mais universal, existe uma certa equalização no acometimento das DII entre indivíduos de ambos os gêneros (Farrokhyar; Swarbrick; Irvine, 2001; Ponder; Long, 2013).

1.5- Justificativa

Ante a ausência de estudos multicêntricos sobre as características epidemiológicas das DII no Brasil, o propósito deste estudo foi analisar as características demográficas e fenotípicas clínicas das DII no nordeste brasileiro, tendo como fonte primária de dados os centros especializados para atendimento dessas enfermidades nos hospitais universitários das capitais dessa região, com a perspectiva de, com os resultados alcançados, contribuir para o melhor conhecimento das mesmas em nossa região.



2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Analisar as características demográficas e fenótipos clínicos das Doenças Inflamatórias Intestinais no momento do diagnóstico, definido como início da doença, em hospitais universitários públicos da região Nordeste do Brasil.

2.2- Objetivos específicos

- Delinear as características demográficas das DII por faixa etária, gênero, cor da pele autodeclarada, escolaridade, renda familiar e local de residência em zona urbana ou rural.
- Determinar a frequência anual das DII, categorizando por decênios.
- Identificar os fenótipos clínicos da DC e da RCUI de acordo com a classificação de Montreal no momento do diagnóstico.
- Examinar a relação entre doença perianal e os demais elementos fenotípicos da DC, segundo a classificação de Montreal.
- Quantificar o período de tempo entre início dos sintomas e o efetivo diagnóstico das doenças.



3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Delineamento

O desenho deste estudo foi concebido para ser multicêntrico, do tipo descritivo e transversal, abordando diversas coortes de pacientes que faziam seguimento clínico regular em centros de referência para tratamento de DII em hospitais universitários da região Nordeste do Brasil. O momento de interesse do estudo foi estabelecido como a data em que o diagnóstico de qualquer uma das DII foi confirmado, definido como sendo o início da doença. Os dados demográficos e clínicos coletados nesta pesquisa se referiram a este momento de estabelecimento do diagnóstico da doença.

3.2- Local do estudo

Este estudo foi realizado em hospitais universitários nas capitais dos estados do Nordeste brasileiro, cuja área geográfica está representada na Figura 3. Os estados desta região possuem os mais baixos indicadores socioeconômicos de todo o Brasil, de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal por Unidade da Federação (IDHM-UF 2010). O IDH de todo o Brasil é de 0,730 (2012), enquanto o IDHM-UF do Distrito Federal e estados das regiões Sul e Sudeste são mais elevados, com variação de 0,731 a 0,874. Por outro lado, os estados nordestinos têm os menores valores de IDHM-UF dentre os estados brasileiros, variando de 0,631 a 0,684 (Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) [Database Online], 2013).

Os indicadores demográficos e socioeconômicos no Brasil e na região Nordeste, segundo o Censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia (IBGE), referentes à cor da pele autodeclarada, educação e renda estão discriminados na Tabela 1. Nos últimos cinquenta anos, houve marcante aceleração da migração populacional de áreas rurais para regiões urbanas em todo o Brasil. Na região Nordeste, este fenômeno se tornou mais expressivo nos últimos quarenta anos. No período de 1970 a 2010, a população urbana brasileira passou de 56,0% para

84,4% e de 41,8% para 73,1% na região Nordeste (Figura 4) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Database Online], 2010).

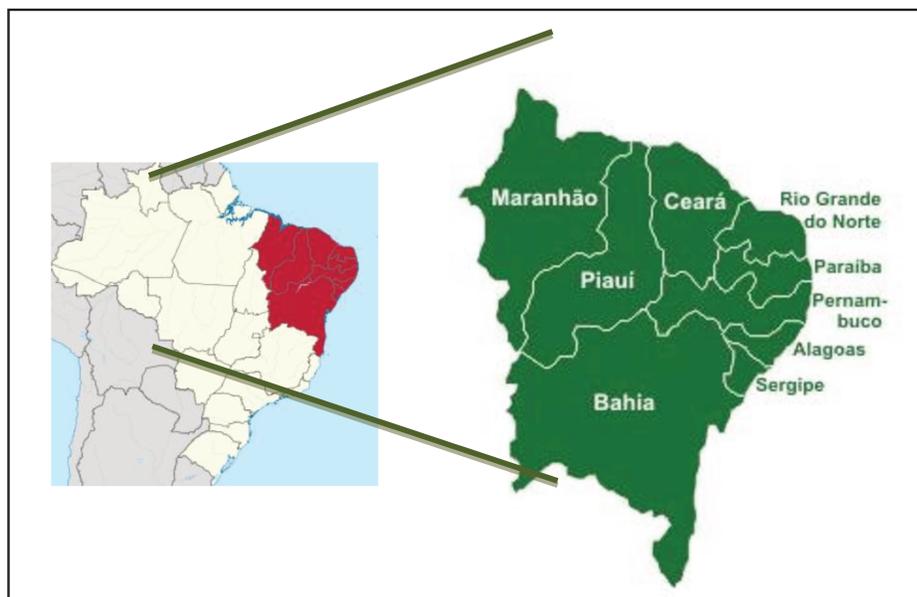
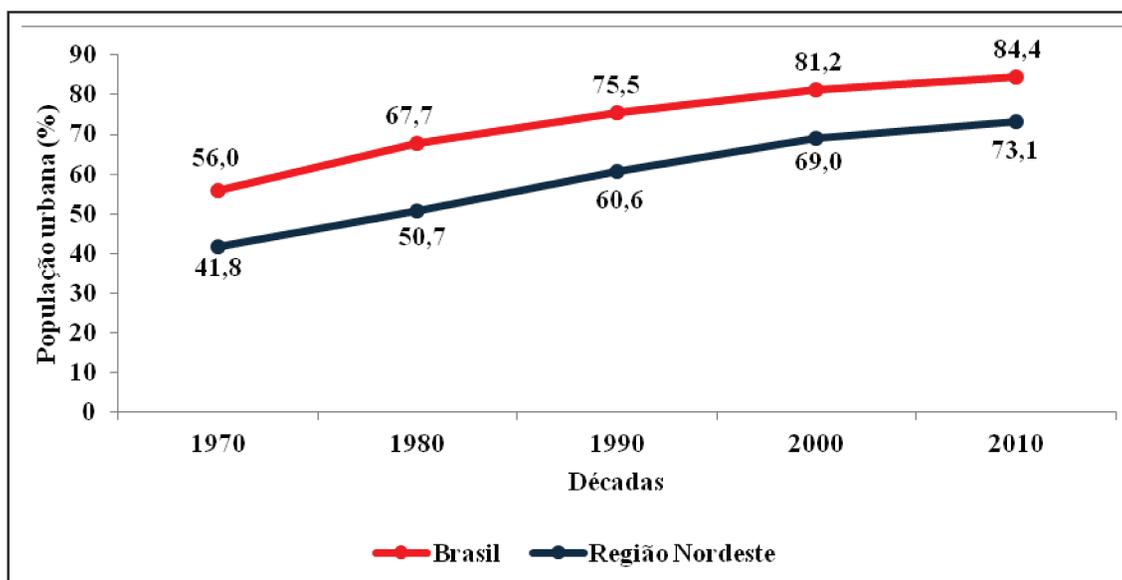


Figura 3- Área geográfica de abrangência desta pesquisa, correspondendo à região Nordeste do Brasil.

Tabela 1- Indicadores demográficos e socioeconômicos no Brasil e na região Nordeste, referentes à cor da pele autodeclarada, educação e renda, segundo o IBGE (PNAD 2012).

Indicadores		Brasil	Nordeste
Cor da pele (%)	Brancos	47,7	28,9
	Pardos (multirraciais)	43,1	59,8
	Pretos	8,2	10,5
	Amarelos e indígenas	1,0	0,8
Escolaridade da população ≥15 anos de idade (%)	0 a 7 anos	40,9	51,2
	≥8 anos	59,1	48,8
Renda média per capita (em Reais), período 2012 (salário mínimo = 622,00)		860,53	550,62

Fonte: (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Database Online], 2012).



Fonte: (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Database Online], 2010).

Figura 4- Fenômeno migratório de zonas rurais para zonas urbanas no Brasil e na região Nordeste, representado pelo percentual da população urbana, segundo o IBGE, 1970 a 2010.

Os hospitais universitários que participaram deste estudo possuem centros especializados para atendimento de pacientes com DII. A coordenação e a responsabilidade geral do projeto foram centralizadas no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Os demais hospitais universitários participantes foram as instituições das seguintes universidades públicas: Universidade Federal de Alagoas, Universidade do Estado da Bahia, Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal do Maranhão, Universidade Federal da Paraíba, Universidade Federal de Pernambuco, Universidade Federal do Rio Grande do Norte e Universidade Federal de Sergipe. No Anexo 1 estão listados os centros participantes por cidade, estado, hospitais universitários, universidades e os respectivos professores gastroenterologistas responsáveis pela condução da pesquisa.

3.3- População do estudo e coleta de dados

A população estudada compreendeu os pacientes com DII que faziam tratamento regular, com realização de consultas ambulatoriais ou em regime de internação hospitalar, em centros especializados de hospitais universitários nas capitais da região nordeste. A coleta de dados abrangeu o período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, com exceção dos centros da Universidade Federal de Pernambuco e Universidade Federal da Bahia, cujos períodos de coleta de dados ocorreram durante o ano de 2013.

A seleção da amostra foi por conveniência, do tipo censitária em cada centro participante. Para a coleta de dados, foi elaborado um formulário padronizado (Anexo 2), onde foram inseridas as variáveis demográficas e clínicas pré-definidas.

3.4- Definição diagnóstica das doenças

Para uniformizar as informações do estudo nos diversos centros, foram estabelecidos critérios para o diagnóstico e classificação das DII. Para essas finalidades, foram utilizadas as características clínicas, laboratoriais, endoscópicas, histopatológicas, radiológicas e de imagens, permitindo o diagnóstico e classificação das DII em DC, RCUI e colite indeterminada ou não classificada, tendo como parâmetros os critérios da OMS para as DII (Bernstein et al., 2010), e do segundo consenso europeu (*European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]*) para definição e diagnóstico de DC (Van Assche et al., 2010) e de RCUI (Dignass et al., 2012).

3.5- Fonte de dados

Os dados foram coletados nos prontuários dos pacientes de cada centro participante. Todos os responsáveis pelo estudo receberam autorização da Direção dos seus respectivos hospitais para acesso ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) e coleta dos dados nos prontuários. As informações necessárias para coleta de dados inexistentes nos prontuários foram solicitadas diretamente aos pacientes durante o atendimento clínico ambulatorial programado.

3.6- Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes com DII que tivessem idade superior a 18 anos e que consentiram em participar do estudo. Também foram incluídos os pacientes que tiveram a doença diagnosticada antes dos 18 anos de idade, mas que já haviam atingido essa idade no momento da sua entrada no estudo.

3.7- Critérios de exclusão

Inicialmente, foram excluídos indivíduos considerados vulneráveis, tais como população indígena, pessoas privadas de liberdade e aqueles com capacidade cognitiva comprometida.

Também foram excluídos os pacientes com diagnóstico de outros tipos de colite, tais como colite actínica, colites parasitárias, enterocolites infecciosas e demais colites que não preenchiam os critérios estabelecidos para DII. Atenção especial foi dada para excluir colite amebiana, tuberculose intestinal e esquistossomose intestinal, tendo em vista a prevalência elevada dessas doenças na região do estudo.

Posteriormente, na fase de execução do estudo, também foram excluídos os pacientes cujos prontuários apresentavam dados insuficientes e que não puderam ser resgatados por ocasião das avaliações clínicas ambulatoriais.

3.8- Variáveis do estudo

Foram analisadas as seguintes variáveis, conforme discriminados no anexo 2, todas referentes ao momento do diagnóstico:

a) Variáveis demográficas

- Idade;
- Gênero;
- Cor da pele autodeclarada;
- Escolaridade: anos de estudo;
- Renda familiar;
- Local de residência em zona urbana ou rural.

b) Variáveis clínicas

- Diagnóstico da DII: DC, RCUI ou CNC;
- Fenótipos clínicos das DII segundo a classificação de Montreal;
- Atraso no diagnóstico das DII: tempo médio entre início das manifestações clínicas e confirmação do diagnóstico.

3.9- Processamento dos dados e análise estatística

Os dados coletados foram inicialmente lançados em planilhas eletrônicas do Programa *Microsoft Excel*, formando um banco de dados para análise estatística e posterior apresentação dos resultados em tabelas e gráficos.

Foram utilizadas as seguintes análises estatísticas: média, mediana, desvio padrão (DP), valores mínimo, máximo e quartis, para variáveis quantitativas e frequências absoluta e percentual para variáveis qualitativas; teste de aderência e independência do qui-quadrado (χ^2) de Pearson para análise das variáveis qualitativas e examinar se as doenças seguiam uma distribuição uniforme; estimativa de média com 95% de confiança (IC95%); e, Análise de Regressão Logística Múltipla (ARLM) ou Ajustada, para examinar a relação entre doença perianal e os elementos fenotípicos da DC segundo a classificação de Montreal. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes.

Não houve critério estatístico de seleção de variáveis independentes para a entrada no modelo da ARLM. O critério foi exclusivamente de importância clínica das variáveis.

3.10- Aspectos éticos

Neste estudo não ocorreu coleta de material biológico dos sujeitos da pesquisa. Os dados coletados no instrumento de coleta receberam codificações, com o intuito de preservar a privacidade e anonimato dos sujeitos da pesquisa.

Todos os formulários e documentos deste estudo foram confiados à guarda do pesquisador, de forma a resguardar a confidencialidade das informações ali estabelecidas. Previamente à coleta de dados, todos os sujeitos da pesquisa receberam informações detalhadas acerca das finalidades, objetivos, métodos, riscos e benefícios do estudo, como também assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), concordando e autorizando em dele participar.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Piauí, em conformidade com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 0165.0.045.000-11 (Anexo 3). Todos os centros participantes receberam autorização dos dirigentes hospitalares para a coleta de dados na instituição. Durante todas as etapas da pesquisa foram cumpridas as recomendações contidas nos “Princípios Éticos para Pesquisas Médicas envolvendo seres humanos” da Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial, com as diversas revisões já ocorridas (*World Medical Association, 2013*), bem como todas as diretrizes da Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde.



4- RESULTADOS

4.1- Características demográficas

Neste estudo, foram incluídos 933 (novecentos e trinta e três) pacientes atendidos consecutivamente nos serviços especializados em DII de hospitais universitários públicos na região Nordeste do Brasil, sendo 486 (52,1%) com RCUI, 412 (44,2%) com DC e 35 (3,7%) com CNC (Figura 5). Houve diferença significativa ($\chi^2=376,21$; $p=0,000$) da distribuição de DII de uma distribuição uniforme, ou seja, a proporção de doentes não foi a mesma nos três tipos de doenças. Uma particular análise foi feita exclusivamente entre RCUI e DC, constatando-se que a proporção de doentes também não foi a mesma entre estas duas formas de DII ($\chi^2=6,10$; $p=0,015$). A confirmação do diagnóstico de todos os pacientes com DII ocorreu entre 1975 e 2013.

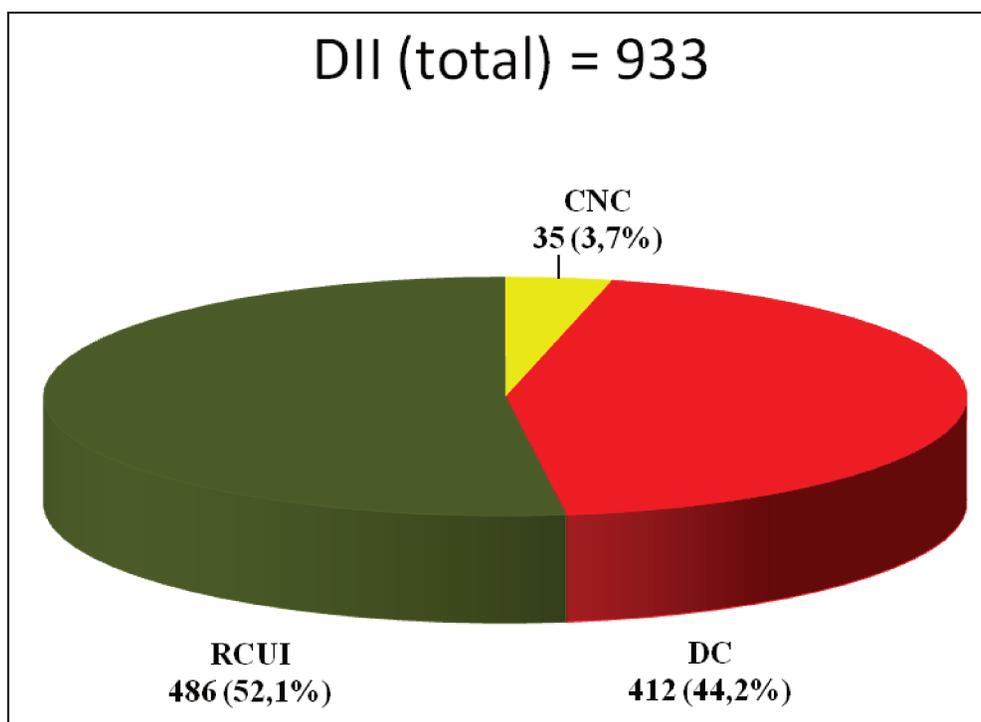


Figura 5- Distribuição dos pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais (N=933), segundo a tipificação da doença [retocolite ulcerativa (RCUI), doença de Crohn (DC) e colite não classificada (CNC)], região Nordeste (Brasil), 1975-2013.

A idade de todos os pacientes no início da doença (DII total) variou de 8 anos a 83 anos, média de 37,9 (DP=14,4) anos. As médias de idade para RCUI, DC e CNC foram, respectivamente, 41,1 (DP=14,4) anos, 34,5 (DP=13,4) anos e 33,8 (DP=15,7) anos. A distribuição de todos os pacientes com DII, de acordo com a faixa etária dos pacientes no início da doença, sua mediana e quartis, está representada na figura 6. As distribuições e suas medidas correspondentes para DC, RCUI e CNC estão representadas na Figura 7.

As distribuições das frequências por faixas etárias com intervalos de 10 anos, de acordo com o gênero, e considerando a idade dos pacientes no momento de confirmação diagnóstica, estão representadas na Figura 8 sequencialmente para todos os pacientes com DII, DC, RCUI e CNC.

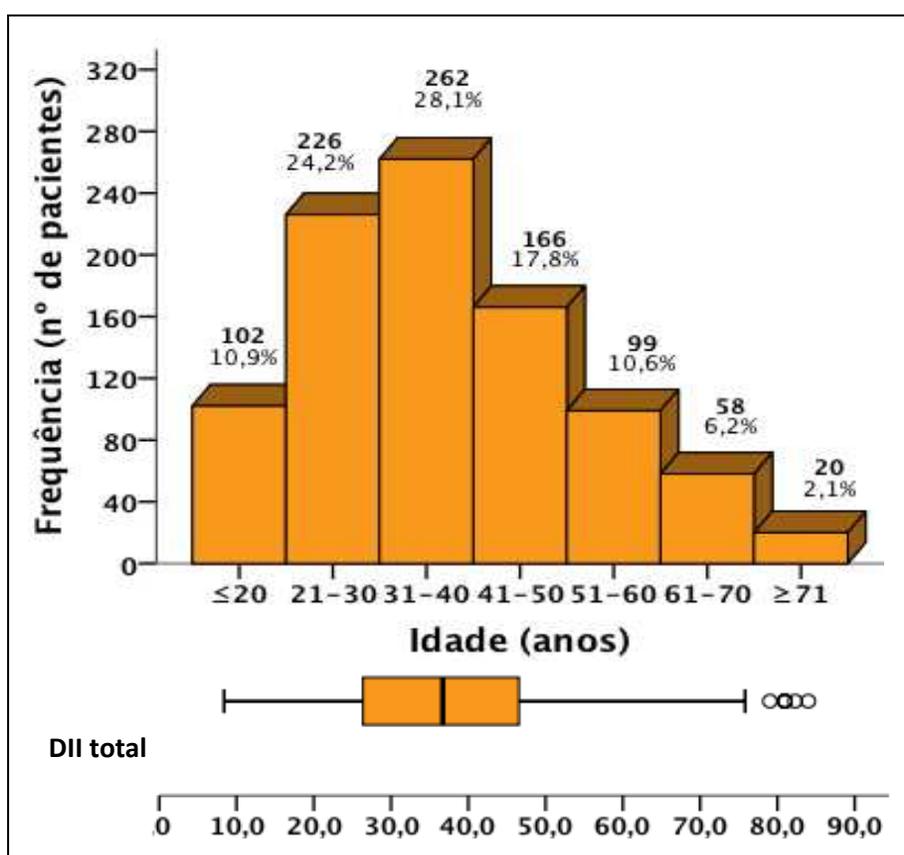


Figura 6- Distribuição dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII), de acordo com a faixa etária no momento da confirmação diagnóstica (média e quartis), no Nordeste do Brasil, 1975-2013.

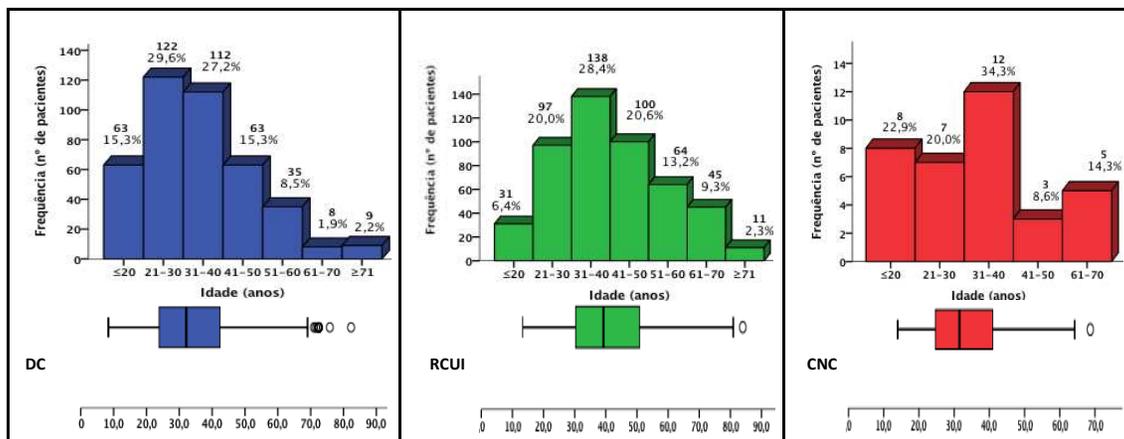


Figura 7- Distribuição de frequências, mediana e quartis dos pacientes com doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCUI) e colite não classificada (CNC) no momento da confirmação diagnóstica, de acordo com a faixa etária, no Nordeste do Brasil, 1975-2013.

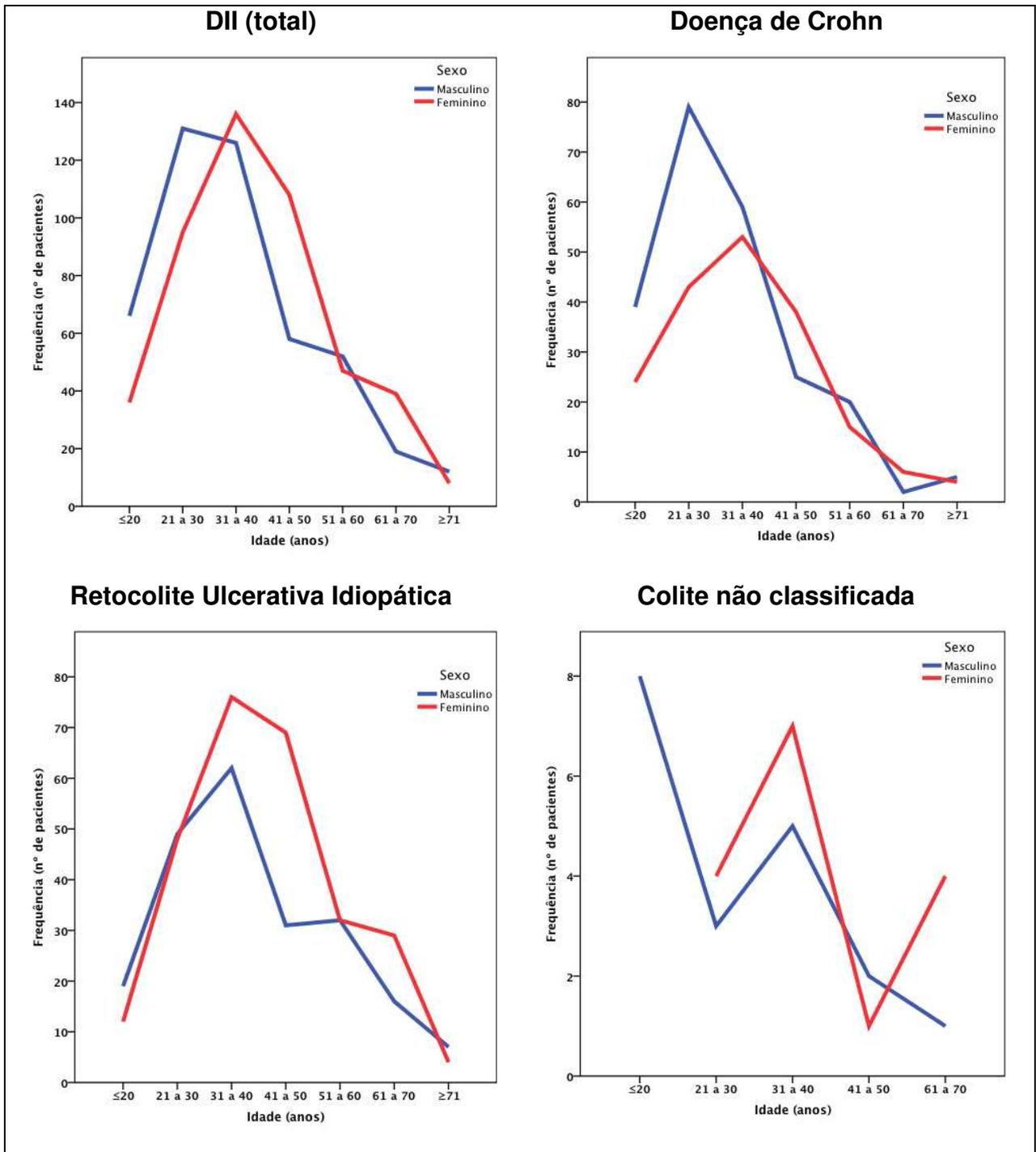


Figura 8- Distribuição dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII), doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCUI) e colite não classificada (CNC) no momento da confirmação diagnóstica, de acordo com o gênero e faixa etária, no Nordeste, Brasil.

Na Tabela 2 estão discriminados os resultados e análises estatísticas dos aspectos demográficos referentes aos sujeitos deste estudo, englobando o universo de todos os centros participantes. As variáveis demográficas analisadas foram: gênero, cor da pele, autodeclarada, escolaridade (onde a categoria ≤ 5 anos equivale à primeira fase do ensino fundamental; 6-9 anos equivale à segunda fase do ensino fundamental; e, ≥ 10 anos equivale ao ensino médio), local de residência (zona urbana ou rural) e renda familiar mensal. Os gráficos referentes estes resultados podem ser visualizados no apêndice.

Em relação ao gênero, do total de pacientes com DII houve distribuição semelhante entre homens e mulheres: 469 (50,3%) eram do gênero feminino e 464 (49,7%) do gênero masculino (razão mulher/homem=1,01:1; $p=0,896$). Quando os resultados foram analisados separadamente de acordo com os tipos de doenças, foi observado que havia diferença significativa entre os pacientes com DC e também no grupo com RCUI em relação aos gêneros. Na DC, houve predomínio do gênero masculino, com razão homem/mulher de 1,25:1 ($p=0,027$). Já no grupo de pacientes com RCUI, houve maior número de pessoas do gênero feminino, com razão mulher/homem de 1,25:1 ($p=0,016$). Por outro lado, não houve diferença estatística significativa na distribuição de pacientes com CNC em relação ao gêneros: razão homem/mulher de 1,19:1 ($p=0,736$).

As características étnicas da população do estudo foram avaliadas com base na autodeterminação da cor da pele. As análises estatísticas referentes ao total de pacientes com DII, bem como com DC, RCUI e CNC mostraram diferenças significativas em relação à cor da pele ($p<0,001$), com predomínio global do grupo de indivíduos que se consideraram com pele parda, indicativa de miscigenação racial. A seguir, vieram os indivíduos de cor branca, cor preta e cor amarela, sucessivamente.

Também houve heterogeneidade entre os grupos de pacientes da população do estudo em relação ao nível educacional, quais sejam, ≤ 5 anos, 6 a 9 anos e ≥ 10 anos ($p<0,001$). Considerando o conjunto das DII, como também

apenas a DC, houve maior proporção de indivíduos na categoria com ≥ 10 anos de estudos. Os pacientes com RCUI e CNC também tiveram níveis de escolaridades heterogêneos, mas com percentuais muito aproximados nas categorias com ≤ 5 anos de estudo e ≥ 10 anos de estudo.

Tabela 2- Características demográficas dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais, doença de Crohn (DC), retocolite ulcerativa (RCUI) e colite não classificada (CNC), de acordo com o gênero, raça, educação, local de residência e renda familiar, 1975-2013.

Variáveis demográficas		DII total e fenótipos			
		DC(N=412) n (%)	RCUI(N=486) n (%)	CNC(N=35) n (%)	DII(N=933) n (%)
Gênero	Masculino	229 (55,6)	216 (44,4)	19 (54,3)	464 (49,7)
	Feminino	183 (44,4)	270 (55,6)	16 (45,7)	469 (50,3)
	Teste χ^2	5,136	6,00	0,257	0,027
	<i>p</i> -valor	0,027	0,016	0,736	0,896
Cor da Pele	Parda	191 (46,4)	273 (56,2)	10 (28,6)	474 (50,8)
	Branca	178 (43,2)	163 (33,5)	24 (68,6)	365 (39,1)
	Preta	42 (10,2)	45 (9,3)	1 (2,9)	88 (9,4)
	Amarela	1 (0,2)	5 (1,0)	0 (0)	6 (0,6)
	Teste χ^2	266,932	362,955	23,029	634,764
	<i>p</i> -valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Educação (anos de escolaridade)	≤5 anos	104 (25,2)	201 (41,4)	13 (37,1)	318 (34,1)
	6 a 9 anos	80 (19,4)	73 (15,0)	7 (20,0)	160 (17,1)
	≥10 anos	228 (55,3)	212 (43,6)	15 (42,9)	455 (48,8)
	Teste χ^2	91,883	73,716	2,971	140,148
<i>p</i> -valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Residência	Área urbana	376 (91,3)	413 (85,0)	29 (82,9)	818 (87,7)
	Área rural	36 (8,7)	73 (15,0)	6 (17,1)	115 (12,3)
	Teste χ^2	280,583	237,860	15,114	529,699
	<i>p</i> -valor	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Renda familiar mensal	Média	R\$ 1.836,9	R\$ 1.633,1	R\$ 1.865,9	R\$ 1.731,8
	IC Inferior	1.682,86	1.485,83	1.451,05	1.628,10
	(95%) Superior	1.990,94	1.780,42	2.280,65	1.835,48

Houve acentuado predomínio das residências dos pacientes em áreas urbanas em todos os grupos de doenças, com variação de 82,9% a 91,3%. As análises estatísticas mostraram que havia diferença significativa ($p < 0,001$) quando foram comparados os locais de residência em zonas urbana e rural. Em relação à renda familiar parece não haver evidências que os rendimentos médios sejam diferentes entre DC, RCUI e CNC, pois como se observa na tabela 2 todas as estimativas por intervalo de confiança (IC 95%) se interseccionam.

4.2- Características e fenótipos clínicos

Os aspectos clínicos dos pacientes, de acordo com a classificação de Montreal para os pacientes com DC estão descritos na Tabela 3. A idade quando o diagnóstico ocorreu principalmente dos 17 aos 40 anos; esta afirmação é válida tanto para mulheres como para homens. Mais da metade (56,6%) dos pacientes com DC tiveram a doença localizada no íleo terminal (L1) e cólons (L2); o que também ocorreu de forma semelhante em homens e mulheres. Quanto ao comportamento da DC, a maioria dos pacientes (42,0%) apresentou a forma inflamatória (B1), atingindo mais da metade (55,6%) quando combinada com doença perianal (B1+p). Da mesma forma que os outros aspectos clínicos, esse comportamento se manifestou de forma semelhante em homens e mulheres.

Tabela 3- Aspectos clínicos dos pacientes com doença de Crohn (N=412) à época do diagnóstico, de acordo com a classificação de Montreal, no Nordeste (Brasil), 1975-2013.

Elementos fenotípicos		n (%)	Mulheres (%)	Homens (%)
Idade ao diagnóstico (A)	A1: ≤16 anos	15 (3,6)	7 (3,8)	8 (3,5)
	A2: 17-40 anos	269 (65,3)	111 (60,7)	158 (69,0)
	A3: >40 anos	128 (31,1)	65 (35,5)	63 (27,5)
Localização da doença (L)	L1: íleo terminal	96 (23,3)	42 (23,0)	54 (23,6)
	L2: colônica	137 (33,3)	59 (32,2)	78 (34,1)
	L3: ileocolônica	94 (22,8)	32 (17,5)	62 (27,1)
	L4: TGI superior isoladamente	35 (8,5)	18(9,8)	17 (7,4)
	L4 + L1	12 (2,9)	8 (4,4)	4 (1,7)
	L4 + L2	9 (2,2)	2 (1,1)	7 (3,1)
	L4 + L3	29 (7,0)	22(12,0)	7 (3,1)
Comportamento da doença (B)	B1: inflamatória	173 (42,0)	72 (39,3)	101 (44,1)
	B1 + p (doença perianal)	56 (13,6)	25 (13,7)	31 (13,5)
	B2: estenosante	68 (16,5)	28 (15,3)	40 (17,5)
	B2 + p (doença perianal)	19 (4,6)	8 (4,4)	11 (4,8)
	B3: penetrante	17 (4,1)	14 (7,6)	3 (1,3)
	B3 + p (doença perianal)	79 (19,2)	36 (19,7)	43 (18,8)

Com o intuito de examinar a relação entre doença perianal e os elementos fenotípicos da DC segundo a classificação de Montreal, foi elaborado um modelo de Regressão Logística Ajustado, cujos resultados mostraram a existência de associação entre doença perianal e comportamento penetrante (B3) de DC. Os pacientes com comportamento penetrante (B3) apresentaram aproximadamente 14 vezes mais chance de ter doença perianal do que os pacientes com comportamento inflamatório (B1). Esta relação foi significativa pela

análise estatística ($p < 0,001$), enquanto a análise dos demais elementos fenotípicos não apresentou relação significativa com doença perianal (Tabela 4).

Tabela 4- Correlação entre doença perianal e os elementos fenotípicos da Doença de Crohn segundo a classificação de Montreal, no Nordeste (Brasil), 1975-2013.

Elementos fenotípicos		Odds Ratio (Ajustado)	IC (95%)	Valor -p
Idade ao diagnóstico (A)	A1: ≤16 anos	0,51	0,12-2,13	0,349
	A2: 17-40 anos	1,36	0,80-2,31	0,252
	A3: >40 anos*	-	-	-
Localização da doença (L)	L1: íleo terminal	1,19	0,44-3,25	0,730
	L2: colônica	1,84	0,70-4,83	0,214
	L3: ileocolônica	1,53	0,56-4,12	0,404
	L4: TGI superior isoladamente*	-	-	-
	L4 + L1	0,40	0,06-2,90	0,367
	L4 + L2	2,99	0,59-15,03	0,184
	L4 + L3	1,55	0,46-5,25	0,483
Comportamento da doença (B)	B1: inflamatória*	-	-	-
	B2: estenosante	0,90	0,49-1,66	0,737
	B3: penetrante	13,83	7,37-25,95	0,000

*Categorias de referência

Os aspectos clínicos dos pacientes com RCUI estão discriminados na Tabela 5: a extensão da doença (E) está de acordo com a classificação de Montreal para a própria RCUI; enquanto que as faixas etárias para a idade à época do diagnóstico (A) foi acrescentada por analogia à classificação de Montreal para DC. Neste estudo, não foi caracterizada a gravidade da doença, segundo os

critérios da classificação de Montreal para RCU. Considerando todo este grupo de pacientes, a idade quando do diagnóstico ocorreu aproximadamente de forma igual nas duas últimas faixas etárias (17-40 anos e acima de 40 anos); quando separados por sexo, apenas os homens tiveram predominância da faixa etária de 17-40 anos. Quanto a extensão da RCU, a maioria dos pacientes apresentaram comprometimento da doença até flexura esplênica (colite esquerda), ocorrendo de forma semelhante em homens e mulheres.

Tabela 5- Aspectos clínicos dos pacientes com retocolite ulcerativa (N=486) no momento do diagnóstico, segundo a idade e extensão da doença, no Nordeste (Brasil), 1975-2013.

Elementos fenotípicos		n (%)	Mulheres (%)	Homens (%)
Idade ao diagnóstico (A)	A1: ≤16 anos	19 (3,9)	6 (2,2)	13 (6,0)
	A2: 17-40 anos	247 (50,8)	130 (48,1)	117 (54,2)
	A3: >40 anos	220 (45,3)	134 (49,6)	86 (39,8)
Extensão da doença (E)	E1: proctite	89 (18,3)	54 (20,0)	35 (16,2)
	E2: colite esquerda	235 (48,4)	138 (51,1)	97 (44,9)
	E3: pancolite	162 (33,3)	78 (28,9)	84 (38,9)

Os aspectos clínicos dos pacientes com CNC estão descritos na tabela 6, seguindo os mesmos critérios utilizados para descrever as características clínicas da RCU. No momento do diagnóstico, CNC ocorreu predominantemente em indivíduos com idade entre 17-40 anos; nessa faixa etária, houve predomínio de acometimento em mulheres (75,5%) do que em homens (52,6%). Quanto à extensão da doença dentre os pacientes com CNC, a maioria deles apresentou extensão da doença além da flexura esplênica (pancolite), ocorrendo de forma igual com indivíduos dos gêneros masculino e feminino.

Tabela 6- Aspectos clínicos dos pacientes com CNC (N=35) no momento do diagnóstico, segundo a idade e extensão da doença, no Nordeste (Brasil), 1975-2013.

Elementos fenotípicos		n (%)	Mulheres (%)	Homens (%)
Idade ao diagnóstico (A)	A1: ≤16 anos	12 (34,3)	3 (18,8)	9 (47,4)
	A2: 17-40 anos	22 (62,9)	12 (75,0)	10 (52,6)
	A3: >40 anos	1 (2,9)	1 (6,2)	0 (0,0)
Extensão da doença (E)	E1: proctite	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	E2: colite esquerda	8 (22,9)	4 (25,0)	4 (21,1)
	E3: pancolite	27 (77,1)	12 (75,0)	15 (78,9)

Tendo-se como referência o ano de confirmação do diagnóstico das DII, a frequência anual de novos casos vinha apresentando aumento gradual, mas lentamente, entre 1975 e 1993. A partir de 1994, foi observado que a frequência de casos se intensificou ainda mais, passando de 2 casos novos no quinquênio de 1994-1998 para 366 casos no quinquênio de 2004-2008. Este expressivo aumento na frequência das DII foi bem caracterizado tanto para a DC quanto para a RCUI, mas nestas duas primeiras décadas do século XXI houve aumento ainda mais acentuado do número de pacientes com RCUI (Figura 9).

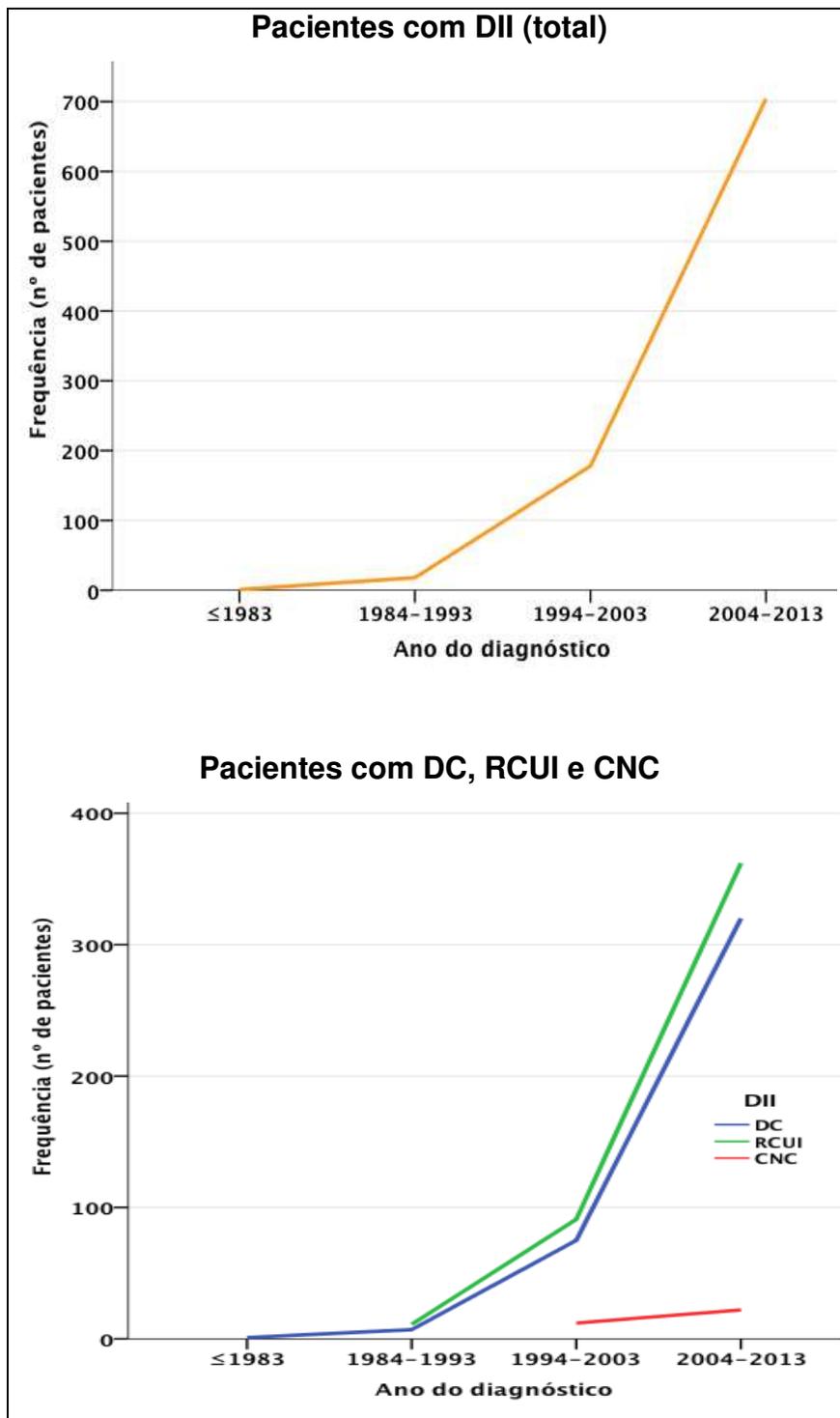


Figura 9- Frequência anual das doenças inflamatórias Intestinais (DII), segundo a tipificação da doença [retocolite ulcerativa (RCUI), doença de Crohn (DC) e colite não classificada (CNC)] e o ano da realização do diagnóstico, região Nordeste, Brasil, 1975-2013.

No período do estudo houve grande atraso para a confirmação diagnóstica das DII em todos os centros participantes no Nordeste (Figura 10). A mediana e a média do período de tempo (em meses) entre o início das manifestações clínicas e a confirmação diagnóstica das DII foram 12,1 e 31,0 meses, respectivamente (DP=53,82; tempo mínimo=0,0 e tempo máximo=663,1 meses).

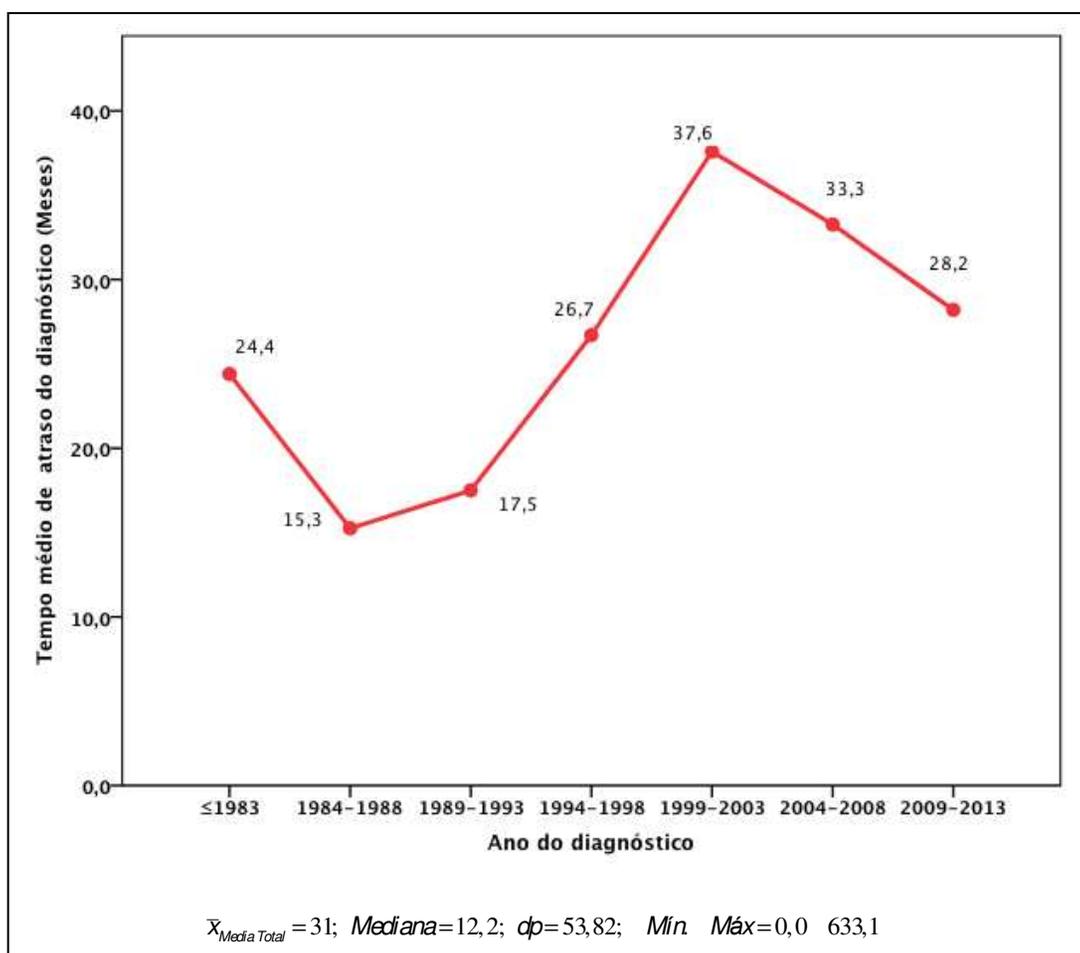


Figura 10- Tempo médio (em meses) de atraso para confirmação do diagnóstico das doenças inflamatórias intestinais (DII total) no Nordeste (Brasil), por quinquênios, 1975-2013.



5- DISCUSSÃO

5.1- Características demográficas e aspectos epidemiológicos

Este estudo foi realizado na região Nordeste brasileira, com a participação de hospitais universitários públicos onde existem centros de referência para atendimento de pacientes com DII. Esta região possui baixos indicadores socioeconômicos de desenvolvimento humano. A renda mensal média *per capita* da população dessa região é bem inferior à renda média *per capita* em todo o Brasil e o IDH em todos os estados nordestinos também é inferior ao IDH do Distrito Federal e das regiões Sul e Sudeste do Brasil.

Tanto as características socioeconômicas populacionais quanto os aspectos geográficos dessa região diferem daqueles encontrados nas outras partes do mundo onde historicamente existe maior ocorrência de DC e RCUI. De fato, as maiores taxas de incidência e prevalência dessas DII são encontradas nos países economicamente mais desenvolvidos, principalmente no norte da Europa, Canadá, Estados Unidos da América e Canadá, cujas populações predominantes são formadas por indivíduos de origem caucasiana (Andres; Friedman, 1999; Buenavida et al., 2011). Mais recentemente, as DII também têm sido detectadas com frequência crescente em todos os continentes do planeta, incluindo países menos desenvolvidos, e afetando pessoas com diferentes características étnicas (Baumgart et al., 2011; Cosnes et al., 2011; NG et al., 2013b). Neste contexto, já era de se esperar que este fenômeno também pudesse estar ocorrendo no nosso país. Todavia, ainda não havia sido realizado levantamento epidemiológico para adequada caracterização da frequência das DII e com abrangência de grandes áreas regionais no nosso país.

Nos países desenvolvidos, as taxas de incidência das DII geralmente se situam acima de 10,0 a 20,0 casos/10⁵ habitantes/ano, enquanto as taxas de prevalência são superiores a 20,0 casos/10⁵ habitantes (NG et al., 2013a). Na Europa, a prevalência de DC varia de 1,5 a 213 casos/10⁵ habitantes, enquanto a prevalência de RCUI varia de 2,4 a 294 casos/10⁵ habitantes, com ocorrência de maiores taxas nos países nórdicos (Burisch et al., 2013).

Dados relativos ao ano de 2010, mostraram que a incidência de todas as DII na Europa foi de 15,2 novos casos/10⁵ habitantes por ano (Burisch, 2014).

Por outro lado, as DII já começam a ter maior expressão em países em desenvolvimento. Em uma região desenvolvida da China, Zeng e col. (2013) encontraram taxas de incidência anual para DII, DC e RCUI de 3,14/10⁵, 2,05/10⁵ e 1,09/10⁵ habitantes, respectivamente (Zeng et al., 2013). Outro importante estudo epidemiológico, realizado por Yang e col. (2008) na Coreia do Sul entre 1986 e 2005, detectou elevação progressiva das taxas quinquenais de DC e RCUI: a incidência anual passou de 0,05 (1986-1990) para 1,34/10⁵ (2001-2005) habitantes para DC; e de 0,34/10⁵ (1986-1990) para 3,08/10⁵ habitantes (1986-1990) para RCUI. No final do estudo (2005), a prevalência era de 11,2/10⁵ habitantes para DC e 30,9/10⁵ habitantes para RCUI. Os autores desse estudo mostraram que, embora ainda com taxas inferiores àquelas encontradas nos países europeus e norte americanos, as DII também já começam a aumentar progressivamente na Coreia do Sul (Yang et al., 2008). Dados semelhantes também foram obtidos por Wei e col. (2013) em um estudo nacional sobre as DII em Taiwan, quando os autores detectaram aumento progressivo das taxas de incidência e prevalência no período de 1998 a 2008: para a DC, a incidência anual passou de 0,19/10⁵ para 0,24/10⁵ habitantes e a prevalência passou de 0,19/10⁵ para 1,78/10⁵ habitantes; para a RCUI, a incidência anual passou de 0,61/10⁵ para 0,94/10⁵ habitantes e a prevalência passou de 0,61/10⁵ para 7,62/10⁵ habitantes (Wei et al., 2013).

No Brasil, não temos registros de incidência e prevalência das DII no país como um todo, por regiões geográficas ou mesmo por estado da federação. Na região Nordeste, essas doenças ainda são pouco frequentes, embora os hospitais universitários tenham registrado crescente aumento de atendimento ambulatorial e internações hospitalares de pacientes com DC e RCUI. Este estudo não foi desenhado para determinar incidência ou prevalência das DII. Contudo, pudemos constatar que houve aumento gradativo do número de casos dessas doenças nos últimos 30 anos na região nordeste brasileira. Este aumento teve

maior expressão nos anos finais da última década do século XX e nos primeiros treze anos do século XXI, como pode ser visto na figura 9. Neste contexto, Victoria e col. (2009) também encontraram taxas crescentes de incidência de DII em uma área mais industrializada do estado de São Paulo, região sudeste brasileira. No período de 1986 a 2005, a incidência aumentou de 1,0 para 8,0 casos/10⁵ habitantes/ano, como também houve aumento da prevalência de 1,2 para 20,5 casos/10⁵ habitantes (Victoria; Sassak; Nunes, 2009).

Nossos resultados também estão de acordo com a percepção de pesquisadores de outras regiões brasileiras (Salviano; Burgos; Santos, 2007; Souza; Belasco; Aguilar-Nascimento, 2008; Victoria; Sassak; Nunes, 2009) e países sul americanos (Buena Vista et al., 2011; Figueroa C et al., 2005), que vêm observando maior frequência de DC e RCUI em base hospitalar na América do Sul. Esta constatação indica, portanto, que as DII vêm aumentando progressivamente nos países da América Latina, mesmo em regiões com características geográficas, climáticas e socioeconômicas diferentes daquelas outras onde até algumas décadas atrás elas eram historicamente encontradas. Os resultados deste estudo ora apresentado podem ser sinalizadores de que as DII já não devem ser consideradas como doenças muito raras na região nordeste do Brasil, merecendo, pois, a realização de outras pesquisas mais aprofundadas, com o intuito de avaliar as suas reais taxas de incidência e prevalência.

No universo desta pesquisa e ao longo de todo o período avaliado, houve maior frequência do número de pacientes com RCUI (52,1%) quando comparada com a frequência de pacientes com DC (44,2%). Esta preponderância de pacientes com RCUI foi mais acentuada sobretudo a partir do final das duas últimas décadas e início da década atual. Quando o diagnóstico das DII foi estabelecido, apenas 3,7% dos pacientes foram incluídos no grupo de CNC. Os resultados encontrados neste estudo estão de acordo com dados da literatura, que mostram maior incidência de RCUI do que de DC, seja em países industrializados ou naqueles em desenvolvimento onde as DII começam a despontar em maior frequência (Andres; Friedman, 1999). Os resultados do

estudo colaborativo europeu sobre as DII (*European collaborative study on inflammatory bowel disease [EC-IBD]*), envolvendo 20 centros especializados de países ao norte e sul dos Alpes, evidenciou que ocorre maior incidência de RCUI do que de DC naquele continente. Entre os indivíduos com idade de 15 a 64 anos, a média de incidência foi de $10,4/10^5$ por ano para RCUI (variação de 0,9 a $24,3/10^5$ por ano) e $5,6/10^5$ por ano para DC (variação de 0,5 a $10,6/10^5$ por ano) (Binder, 2004; Burisch et al., 2013; Shivananda et al., 1996). Por outro lado, em países menos desenvolvidos a diferença de ocorrência entre RCUI e DC por vezes mostra maior frequência de uma ou de outra doença. Um estudo conduzido no Egito por Esmat et al. (2014) mostrou que a razão entre RCUI e DC foi de 6:1, com percentuais de 86% e 14%, respectivamente. (Esmat et al., 2014) Outro estudo, realizado na Árabia Saudita por Fadda et al (2012) já encontrou maior frequência de DC (63%) do que de RCUI (37%) (Fadda et al., 2012).

Os dados de literatura mostram que habitualmente ocorre igual acometimento das DII em homens e mulheres (Farrokhyar; Swarbrick; Irvine, 2001; Oliveira; Emerick; Soares, 2010), embora alguns estudos tenham reportado leve predomínio em indivíduos do gênero masculino (Lakatos et al., 2011; Zeng et al., 2013) ou no sexo feminino (Vind et al., 2006). Os resultados deste estudo na região Nordeste do Brasil, no contexto global das DII, mostraram que não houve diferença entre o acometimento de homens e mulheres. Da mesma forma, também não houve diferença significativa de acometimento entre os dois gêneros no pequeno grupo de pacientes com CNC.

Por outro lado, quando as análises foram realizadas separadamente nos outros dois grupos de doenças (DC e RCUI), os nossos resultados mostraram que a distribuição entre os gêneros mostrou diferença significativa: houve maior acometimento em mulheres no grupo de pacientes com RCUI e maior frequência entre os homens no grupo de pacientes com DC. Os resultados do nosso estudo estão em consonância com aqueles reportados por Kleinumbing-Júnior et al. (2011) na região sul do Brasil (Kleinubing-Júnior et al., 2011), como também em países asiáticos (Safarpour; Hosseini; Mehrabani, 2013).

O fenótipo racial da população do Brasil é extremamente heterogêneo, considerando que a formação do povo brasileiro sofreu influência de indivíduos com ascendência europeia, africana, asiática e ameríndia, com variabilidade de miscigenação nas diversas regiões geográficas do país. No Brasil, como um todo, há predomínio de indivíduos que se autoderminam como tendo cor da pele branca (47,7%) e parda ou multirracial (43,1%) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Database Online], 2010). Por outro lado, a população geral do Nordeste do Brasil tem marcado predomínio de indivíduos com características étnicas multirraciais (cor parda=59,8%), contando apenas com menor parcela de indivíduos com características de pele branca (28,9%), menor ainda daqueles da cor da pele preta (10,5%) e pouca representatividade de indivíduos asiáticos ou puramente indígenas (0,8%) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Database Online], 2010).

Os sujeitos que participaram da nossa pesquisa também apresentavam perfil de cor da pele autodeclarada semelhante àquele dessa população geral nordestina. Houve predomínio de indivíduos com características multirraciais, caracterizados como cor da pele parda (50,8%), seguidos daqueles com cor da pele branca (39,1%), pequena proporção com pele preta (9,4%) e mínima percentagem da cor amarela (0,6%). Depreende-se, assim, que as características étnicas da população deste estudo, de acordo com a cor da pele, divergem do padrão daqueles países onde tradicionalmente há maior incidência e prevalência das DII, ou seja, com predomínio de indivíduos caucasianos (Burisch et al., 2013).

De fato, esse aspecto miscigenado dos pacientes com DII na região Nordeste brasileira está de acordo com os resultados observados em outros estudos que caracterizam as DII como doenças emergentes nas mais distintas latitudes e longitudes do planeta, as quais vêm gradativamente acometendo cada vez mais outras raças e etnias, além do histórico acometimento de indivíduos caucasianos (Ahuja; Tandon, 2010; Molodecky et al., 2012; Ouakaa-Kchaou et al., 2013; Prideaux et al., 2012; Sewell; Inadomi; Yee, 2010).

A idade de início das DII em nosso estudo variou desde crianças com menos de 10 anos até indivíduos com mais de 80 anos de idade. A média de idade do conjunto de DII foi de 38 anos, com maiores frequências observadas entre 21 e 50 anos de idade. Os pacientes com DC tiveram média de idade menor, 34 anos, com maiores frequências entre os indivíduos mais jovens, principalmente entre as faixas etárias de 21 a 40 anos. Quando a idade foi distribuída segundo a classificação de Montreal, houve predomínio da classe A2 (17-40 anos), seguida da classe A3 (>40 anos) e menor frequência da classe A1 (≤16 anos). Essa distribuição por classes etárias foi semelhante tanto para homens quanto para mulheres. Nossos dados estão de acordo com os resultados encontrados por Thia et al. (2010) em um grande estudo de base populacional, no qual a maioria dos pacientes tinha idade entre 17 e 40 anos (A2 na classificação de Montreal) (Thia et al., 2010). Os resultados encontrados por Burisch et al. (2014) em um amplo estudo epidemiológico europeu, envolvendo 31 centros tanto da parte ocidental quanto da parte oriental daquele continente, também encontraram uma média de idade de 38 anos (variação de 16 a 89 anos) em pacientes com DC (Burisch, 2014).

No grupo de pacientes com RCUI, o início da doença teve maiores frequências nas faixas etárias de 21 a 50 anos, com pico mais acentuado entre 31 e 40 anos. A média foi de 41 anos de idade, um pouco superior àquela encontrada na DC. Além disso, a doença também teve início em grande número de pacientes com idades mais avançadas, acima da sexta década de vida. A distribuição da idade, por analogia à classe de idade (A) da classificação de Montreal para DC, mostrou que houve leve predomínio da classe A2 (17-40 anos), seguida da classe A3 e bem menor frequência da classe A1. Quando os dados referente a essas classes etárias foram analisados de acordo com o sexo, houve maior frequência de homens na classe A2 e equilíbrio entre as classes A2 e A3 no grupo de mulheres com RCUI. Semelhante aos dados encontrados nesta pesquisa, o recente estudo epidemiológico europeu também encontrou média de idade de 39 anos (variação de 15 a 89 anos) para pacientes com RCUI (Burisch, 2014).

As características relacionadas ao período de início das DII encontrados neste estudo são muito semelhantes às aquelas observadas no estudo realizado por Manninen et al. na Finlândia (Manninen et al., 2010) e no estudo multicêntrico conduzido por Tozun et al. na Turquia (Tozun et al., 2009). De forma similar, o início da doença em indivíduos pertencentes a faixas etárias mais velhas na RCUI também estão de acordo com outros estudos populacionais, tais como no estudo multicêntrico conduzido por NG et al. (2013) em países da Ásia-pacífico (NG et al., 2013b), na revisão realizada por Rocchi et al. (2012) sobre a carga das DII no Canadá (Rocchi et al., 2012), e no estudo de base populacional na Dinamarca realizado por Vind et al. (2006) (Vind et al., 2006), nos quais a RCUI também teve início em todas as faixas etárias, iniciando pico de incidência nas primeiras décadas de vida, mas mantendo platô de novos casos em todas as faixas etárias subsequentes, até mesmo após os 60 anos de idade.

Os resultados encontrados em nosso estudo, relativos à idade do início das DII, indicam que essas doenças crônicas e debilitantes têm o potencial de causar forte impacto social, educacional, econômico e familiar nos indivíduos afetados, considerando que as fases de maior atividade da doença coincidem com o período de vida em que os pacientes estão em plena atividade educacional, iniciando seus projetos profissionais e formando suas bases familiares.

A despeito da heterogeneidade dos níveis educacionais da população do estudo, foi possível verificar que os pacientes com DII tiveram maior número de anos de estudo do que a população geral acima de 15 anos de idade do Nordeste brasileiro. Por outro lado, esses níveis educacionais se assemelharam àqueles da população geral brasileira com idade acima 15 anos (Tabela 1). Os resultados encontrados neste estudo mostraram que cerca de dois terços do universo dos pacientes com DII (total) já estavam com seis ou mais anos de estudo no início da doença; para RCUI esta taxa foi cerca de 60%, elevando-se para 75% nos pacientes com DC. Estes resultados possivelmente podem indicar que os pacientes com DII puderam ter mais facilidade de acesso à educação formal, tendo em vista que a maioria deles também residiam em zona urbana.

A este respeito, os dados da literatura também indicam que os pacientes com DII habitualmente têm elevado nível educacional (Binder, 2004; Gower-Rousseau et al., 2013; Jussila et al., 2013; Kappelman et al., 2013; Lakatos et al., 2011).

O aumento progressivo da frequência anual das DII neste estudo (Figura 9) coincidiu justamente com o mesmo período em que foi observada intensificação do fenômeno migratório da população rural para áreas urbanizadas no Nordeste brasileiro nos últimos 40 anos (Figura 4). De fato, quase 90% dos pacientes com DII do nosso estudo residia em zonas urbanas quando a doença foi diagnosticada. Outros estudos ainda precisam ser realizados para avaliar se as transformações sociais decorrentes desse processo de urbanização, incluindo estilo de vida, hábitos alimentares, tipos de ocupação e outros fatores ambientais, possam ter impacto quanto ao risco de surgimento das DII nessas populações. Isso possibilitará demonstrar se de fato existe associação positiva entre esses novos fatores do meio ambiente presentes em regiões urbanas com o desencadeamento tanto de DC quanto de RCUI, como tem sido sugerido em vários estudos (NG et al., 2013a; Qin, 2012; Soon et al., 2012; Spehlmann et al., 2008).

5.2- Características e fenótipos clínicos

Além das classes de idade dos pacientes no início da doença, já discutidas nos parágrafos precedentes, também foram analisados as demais características fenotípicas da DC de acordo com a classificação de Montreal. Quando as classes topográficas foram analisadas isoladamente, houve predomínio de acometimento da localização colônica (L2=33,3%) e frequências semelhantes no íleo terminal (L1=23,3%) e ileocolônica (L3=22,8%). Estas características foram semelhantes entre homens e mulheres. Tradicionalmente, a DC tem sido descrita como tendo maior frequência de acometimento na localização L1 (Thia et al., 2010). Mais recentemente, outros estudos realizados na Europa (Burisch et al., 2014; Peyrin-Biroulet et al., 2010), como também em países asiáticos e Austrália

(NG et al., 2013b), à semelhança dos resultados encontrados em nosso estudo, têm mostrado que cada vez mais há acometimento do cólon na DC. Nesses estudos, quando se somam os resultados encontrados nas localizações L2 e L3, o acometimento colônico na DC varia de 56% a 71%.

Por outro lado, foi notável o envolvimento global do intestino delgado acima do íleo distal (L4 isoladamente=8,5%; associada com L1, L2 ou L3=12,8%), totalizando 20,6% dos casos de DC. Dados semelhantes têm sido registrados em outros estudos da literatura, nos quais a localização L4 é encontrada, isoladamente, em 2% a 8% dos casos; mas pode alcançar 17% a 24% quando a doença em localização L4 está associada ao acometimento de outros sítios do TGI (L1, L2 ou L3). Para Golovics et al (2014), esta mudança no sentido de se detectar maior frequência de acometimento na localização L4 possivelmente deve-se ao fato de cada vez mais se realizar procedimentos diagnósticos acessíveis a essas topografias do TGI superior (Golovics et al., 2014).

Considerando o comportamento da DC, houve predomínio da classe B1 (não estenosante e não penetrante), que estava presente em 42,0% dos casos no início da doença. Quando computadas as cifras de pacientes que também tiveram envolvimento perianal, mais da metade dos pacientes (55,6%) tiveram este comportamento inflamatório. Os outros dois tipos de comportamento, estenosante (B2) e penetrante (B3), quando associados ao fator discriminante perianal, apresentaram frequências quase semelhantes, quais sejam, 21,1% e 23,3%, respectivamente. Isoladamente, sem o fator discriminante “p”, houve significativo predomínio de comportamento B2 sobre B3.

No cômputo geral, o comportamento da DC no Nordeste do Brasil teve a seguinte distribuição: B1>B3>B2. Outros estudos encontraram percentuais diferentes, com predomínio absoluto do comportamento B1 no início da doença: 88,0% e 66,0% na Austrália e países asiáticos, respectivamente; (NG et al., 2013b) 81,4% na Mayo Clinic, Estados Unidos da América; (Thia et al., 2010) 78,0% no norte da França (Gower-Rousseau et al., 2013); 73,0% na Nova

Zelândia (Tarrant et al., 2008); 68,0% a 75,0%, em países da Europa Ocidental e Oriental, respectivamente (Burisch et al., 2014); 65,0% na China (Zeng et al., 2013); e, 65,5% na Hungria (Lakatos et al., 2011).

Mais de um terço de todos os pacientes com DC (37,4%) tiveram envolvimento perianal desde o início da doença. A elevada frequência de doença perianal nos pacientes com DC desta casuística no Nordeste brasileiro é bem superior aos resultados encontrados por outros pesquisadores (10% a 18%) (Burisch et al., 2014; NG et al., 2013b). No estudo neozelandês realizado por Tarrant et al. (2008), também houve elevada frequência do fator discriminante “p” da DC (27,0%) no início da doença (Tarrant et al., 2008). Em nosso estudo, o modelo de Regressão Logística Ajustado, que foi elaborado para analisar a relação entre os diversos elementos fenotípicos da DC e o fator discriminante perianal, mostrou que apenas a doença com comportamento penetrante (B3) tinha razão de chance muito elevada para apresentar tal comprometimento perianal. Para os demais elementos fenotípicos, o modelo não mostrou associação significativa com doença perianal.

A respeito da extensão da RCUI, existem variações nos resultados apresentados em diversos estudos, mas em geral há maior ocorrência de colite ulcerativa distal (proctite) na apresentação inicial da doença, seguida de colite ulcerativa esquerda e, em menor frequência, de pancolite. (Ordás et al., 2012) Nossa casuística mostrou-se discordante a este aspecto, tendo em vista que observamos maior frequência de envolvimento de colite ulcerativa esquerda, seguida de pancolite e com baixa frequência de acometimento exclusivo do reto ($E2 > E3 > E1$, da classificação de Montreal para RCUI). Estes nossos resultados foram similares àqueles apresentados nos estudos de Zeng et al. na China (2013) (Zeng et al., 2013) e de Lakatos et al. (2011) na Hungria (Lakatos et al., 2011). Para os pacientes com CNC, houve predomínio absoluto dos casos de pancolite (77,1%), sendo o restante dos casos com localização até cólon esquerdo (E2). Estas características tiveram distribuição semelhante entre homens e mulheres.

A dificuldade para se reconhecer um paciente com DII na região Nordeste, caracterizada como o tempo de atraso no diagnóstico, ficou bem evidente nesta pesquisa. Durante todo o período do estudo, o diagnóstico das DII atrasavam cerca de 31 meses. Quando analisamos por categorias de cinco anos, notamos que média desse período de tempo para reconhecimento dessas enfermidades apresentava flutuação de 15 a 37 meses. Ainda assim, foi possível constatar que nos três últimos quinquênios já está havendo redução no intervalo de tempo entre o início das manifestações clínicas e a confirmação diagnóstica das DII: a média do atraso diagnóstico passou de 37,6 meses (1999-2003), passando depois para 33,3 meses (2004-2008) e, mais recentemente, para 28,2 meses (2009-2013).

Mesmo com essa tendência em se fazer o diagnóstico de DII em escala de tempo menor, os resultados deste estudo são bem superiores aos poucos meses de atraso observados por Gower-Rousseau et al., na França (2013) (Gower-Rousseau et al., 2013) e Vind et al. Na Dinamarca (2006) (Vind et al., 2006). Por outro lado, a média de atraso no último quinquênio do estudo já apresenta resultado que se assemelham àqueles obtidos por Zeng et al., na China (2013) (Zeng et al., 2013) e Manninen et al., na Finlândia (2010) (Manninen et al., 2010).

5.3- Considerações finais

Esta pesquisa sobre as características demográficas e fenótipos clínicos das DII em centros especializados de hospitais universitários públicos no Nordeste brasileiro mostrou que houve aumento expressivo da frequência destas doenças nas últimas décadas. Ademais, ficou bem caracterizado que as DII também se tornando mais frequentes em regiões mais empobrecidas e dentre populações não caucasianas, com características étnicas distintas daqueles países onde tradicionalmente há maior incidência e prevalência.

Os resultados deste primeiro estudo multicêntrico sobre a epidemiologia das DII também mostraram que ainda existe muito a ser aprofundado nesta área do conhecimento em nosso país. Com certeza há premente necessidade de se realizar pesquisas mais abrangentes, em escala nacional, para maior caracterização e determinação de taxas de incidência e prevalência.

Além disso, nossos resultados não trouxeram esclarecimentos sobre possível correlação entre as DII e processo de urbanização ou fatores ambientais. Este tópico precisa ser estudado com mais aprofundamento, podendo trazer informações valiosas para o entendimento da complexa etiopatogenia destas enfermidades.



6- CONCLUSÃO

As conclusões deste estudo foram:

- A frequência das duas principais DII foi diferente na população estudada, observando-se taxa de 52,1% para RCUI e 44,2% para DC.
- As características demográficas predominantes foram:
 - Faixa etária: a média de idade dos pacientes no início da doença foi de 38 anos para o conjunto das DII, 34 anos para DC e 41 anos para RCUI.
 - Gênero: considerando todo o universo de pacientes com DII, não foi observada diferença entre acometimento de homens e mulheres. No grupo de pacientes com RCUI, houve maior acometimento em mulheres. Na DC, houve maior acometimento de homens.
 - Cor da pele autodeclarada: houve predomínio de indivíduos com características multirraciais, de pele parda (50,8%), seguidos daqueles com cor da pele branca (39,1%); a proporção de pacientes com pele preta foi bem menor (9,4%) e mínima percentagem da cor amarela (0,6%).
 - Escolaridade: cerca de dois terços de todos os pacientes com DII tinham seis ou mais anos de estudo no início da doença; para RCUI esta taxa foi cerca de 60%, elevando-se para 75% nos pacientes com DC.
 - Renda familiar: a renda mensal média por família da população foi maior do que renda média *per capita* do Nordeste do Brasil.
 - Local de residência: quase 90% dos pacientes com DII do nosso estudo residia em zonas urbanas quando a doença foi diagnosticada. Este fato foi semelhante em pacientes com DC e RCUI.
- Frequência anual das DII: houve aumento gradativo do número de casos das DII nos últimos 30 anos, com maior expressão nos anos finais da última década do século XX e nos primeiros treze anos do século XXI.

- Fenótipos clínicos da DC de acordo com a classificação de Montreal: houve predomínio da classe A2 (17-40 anos), seguida da classe A3 (>40 anos) e menor frequência da classe A1 (≤ 16 anos). Houve predomínio da localização L2 (colônica) e frequências semelhantes de L1 (íleo terminal) e L3 (ileocoônica). Houve predomínio de DC com comportamento inflamatório (B1) e igual frequência de comportamentos estenosante (B2) e penetrante (B3).
- Os fenótipos clínicos da RCUI de acordo com a classificação de Montreal: quanto à extensão da doença, a frequência maior foi de pacientes com colite esquerda, seguida de pancolite e, em menor número de casos, de proctite (E1<E2>E3). Não foi estabelecida a gravidade da RCUI.
- A relação entre doença perianal e os demais elementos fenotípicos da doença de Crohn, segundo a classificação de Montreal: houve associação positiva, com elevada razão de chance de ter doença perianal, para os pacientes com comportamento penetrante (B3).
- O período de tempo entre início dos sintomas e o efetivo diagnóstico das DII: a média do período de tempo para confirmação diagnóstica das DII foi de 31 meses.



7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu MT, Harpaz N. Diagnosis of colitis: making the initial diagnosis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, v. 5, n. 3, p. 295-301, mar. 2007.

Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *American family physician*, v. 87, n. 10, p. 699-705, 15 maio 2013.

Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *Journal of digestive diseases*, v. 11, n. 3, p. 134-47, jun. 2010.

AL Fadda M, et al. Inflammatory bowel disease in Saudi Arabia: a hospital-based clinical study of 312 patients. *Annals of Saudi medicine*, v. 32, n. 3, p. 276-82, 2012.

Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*, v. 28, n. 2, p. 255-81, vii, jun. 1999.

Baumgart DC, et al. IBD Around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day 2010--Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting. *Inflammatory bowel diseases*, v. 17, n. 2, p. 639-44, fev. 2011.

Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*, v. 369, n. 9573, p. 1627-40, 12 maio 2007.

Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, v. 369, n. 9573, p. 1641-57, 12 maio 2007.

Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*, v. 380, n. 9853, p. 1590-605, 3 nov. 2012a.

Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*, v. 380, n. 9853, p. 1590-605, 3 nov. 2012b.

Bernstein CN, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflammatory bowel diseases*, v. 16, n. 1, p. 112-24, jan. 2010.

Betteridge JD, et al. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the u.s. Military health care population. *Inflammatory bowel diseases*, v. 19, n. 7, p. 1421-7, jun. 2013.

Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: an integrated view. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, v. 18, n. 3, p. 463–79, jun. 2004.

Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 47, n. 3, p. 313-25, 2010.

Buenavida G, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in five geographical areas of Uruguay in the biennial 2007-2008. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*, v. 41, n. 4, p. 281-7, dez. 2011.

Burisch J, et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & colitis*, v. 7, n. 4, p. 322-37, 7 maio 2013.

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. *Danish medical journal*, v. 61, n. 1, p. B4778, jan. 2014.

Burisch J, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, v. 63, n. 4, p. 588-97, abr. 2014.

Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Current opinion in gastroenterology*, v. 29, n. 4, p. 357-62, jul. 2013.

Cosnes J, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, v. 140, n. 6, p. 1785-94, maio 2011.

Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional Ileitis. A pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association*, v. 99, n. 16, p. 1323-1329, 15 out. 1932.

Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*, v. 365, n. 18, p. 1713-25, 3 nov. 2011.

Di Sabatino A, et al. Recent advances in understanding ulcerative colitis. *Internal and emergency medicine*, v. 7, n. 2, p. 103-11, maio 2012.

Dignass A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*, v. 6, n. 10, p. 965-90, dez. 2012.

Elia PP, et al. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 44, n. 4, p. 332-339, dez. 2007.

Esmat S, et al. Epidemiological and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in Cairo, Egypt. *World journal of gastroenterology : WJG*, v. 20, n. 3, p. 814-21, 21 jan. 2014.

Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, v. 36, n. 1, p. 2-15, jan. 2001.

Figuroa CC, et al. [Inflammatory bowel disease: experience of two Chilean centers]. *Revista médica de Chile*, v. 133, n. 11, p. 1295-304, nov. 2005.

Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 346, p. f432, jan. 2013.

Gasche C, et al. A Simple Classification of Crohn ' s Disease : Report of the. v. 6, n. 1, p. 8-15, 2000.

Golovics PA, et al. Inflammatory bowel disease course in Crohn's disease: Is the natural history changing? *World journal of gastroenterology: WJG*, v. 20, n. 12, p. 3198-3207, 28 mar. 2014.

Gower-Rousseau C, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, v. 45, n. 2, p. 89-94, mar. 2013.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Database Online]. Censo 2010. Disponível em: <<http://censo2010.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 11 maio. 2013.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [Database Online]. PNAD 2012 - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2012/sintese_defaultpdf.shtm>. Acesso em: 15 jun. 2014.

Jostins L, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, v. 491, n. 7422, p. 119-24, 1 nov. 2012.

Jussila A, et al. High and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in Finland with a clear North-South difference. *Journal of Crohn's & colitis*, v. 7, n. 7, p. e256-62, 1 ago. 2013.

Kappelman MD, et al. Recent Trends in the Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Commercially Insured US Population. *Digestive diseases and sciences*, v. 58, n. 2, p. 519-25, mar. 2013.

Kleinubing-Júnior H, et al. Outpatients profile with Inflammatory Bowel Disease. ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 24, n. 3, p. 200-203, set. 2011.

Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*, v. 62, n. 10, p. 1505-10, out. 2013.

Lakatos L, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflammatory bowel diseases*, v. 17, n. 12, p. 2558-65, dez. 2011.

Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohn's Disease (Regional Enteritis) of the Large Intestine and its Distinction from Ulcerative Colitis. *Gut*, v. 1, n. 2, p. 87-105, 1 jun. 1960.

Manninen P, et al. The epidemiology of inflammatory bowel diseases in Finland. *Scandinavian journal of gastroenterology*, v. 45, n. 9, p. 1063-7, set. 2010.

Molodecky NA, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, v. 142, n. 1, p. 46-54.e42; quiz e30, jan. 2012.

Mulder DJ, et al. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*, v. 8, n. 5, p. 341-348, 1 maio 2014.

NG SC, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*, v. 62, n. 4, p. 630-49, abr. 2013a.

NG SC, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*, v. 145, n. 1, p. 158-165.e2, jul. 2013b.

Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, v. 133, n. 5, p. 1670-89, nov. 2007.

Oliveira FM, Emerick APC, Soares EG. [Epidemiology aspects of inflammatory bowel disease in the east region of Minas Gerais State]. *Ciência & saúde coletiva*, v. 15 Suppl 1, n. 15, p. 1031-7, jun. 2010.

Ordás I, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*, v. 380, n. 9853, p. 1606-19, 3 nov. 2012.

Ouakaa-Kchaou A, et al. Epidemiological evolution of epidemiology of the inflammatory bowel diseases in a hospital of Tunis. *La Tunisie médicale*, v. 91, n. 1, p. 70-3, jan. 2013.

Peyrin-Biroulet L, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *The American journal of gastroenterology*, v. 105, n. 2, p. 289-97, fev. 2010.

Peyrin-Biroulet L, et al. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process. *The American journal of gastroenterology*, v. 107, n. 12, p. 1770-6, dez. 2012.

Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical epidemiology*, v. 5, p. 237-47, jan. 2013.

Prideaux L, et al. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *Journal of gastroenterology and hepatology*, v. 27, n. 8, p. 1266-80, ago. 2012.

Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) [Database Online]. Atlas do desenvolvimento humano no Brasil 2013. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/IDH/Atlas2013.aspx?indiceAccordion=1&li=li_Atlas2013>. Acesso em: 15 jul. 2014.

Qin X. Etiology of inflammatory bowel disease: a unified hypothesis. *World journal of gastroenterology : WJG*, v. 18, n. 15, p. 1708-22, 21 abr. 2012.

Rocchi A, et al. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, v. 26, n. 11, p. 811-7, dez. 2012.

Safarpour AR, Hosseini SV, Mehrabani D. Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases in Iran and Asia; A Mini Review. *Iranian journal of medical sciences*, v. 38, n. 2 Suppl, p. 140–149, jun. 2013.

Salviano FN, Burgos MGPA, Santos EC. [Socioeconomic and nutritional profile of patients with inflammatory bowel disease at a university hospital]. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 44, n. 2, p. 99-106, 2007.

Satsangi J, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, v. 55, n. 6, p. 749-53, jun. 2006.

Sewell JL, Inadomi JM, Yee HF. Race and inflammatory bowel disease in an urban healthcare system. *Digestive diseases and sciences*, v. 55, n. 12, p. 3479-87, dez. 2010.

Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Current opinion in gastroenterology*, v. 25, n. 4, p. 301-5, jul. 2009.

Shivananda S, et al. 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*, v. 39, n. 5, p. 690-7, nov. 1996.

Silverberg MS, et al. 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. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, v. 19 Suppl A, n. September, p. 5A-36A, set. 2005.

Soon IS, et al. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*, v. 12, p. 51, jan. 2012.

Souza MM, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JE. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. *Revista Brasileira de Coloproctologia*, v. 28, n. 3, p. 324-328, set. 2008.

Spehlmann ME, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflammatory bowel diseases*, v. 14, n. 7, p. 968-76, jul. 2008.

Stange EF, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, v. 55 Suppl 1, p. i1-15, mar. 2006.

Stange EF, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*, v. 2, n. 1, p. 1-23, mar. 2008.

Tarrant KM, et al. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *The American journal of gastroenterology*, v. 103, n. 12, p. 3082-93, dez. 2008.

Thia KT, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*, v. 139, n. 4, p. 1147-55, out. 2010.

Tozun N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of clinical gastroenterology*, v. 43, n. 1, p. 51-7, jan. 2009.

Van Assche G, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis*, v. 4, n. 1, p. 7-27, fev. 2010.

Vermeire S, Rutgeerts P. IBD in 2012: Pathogenesis and management of IBD--thinking outside the box. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, v. 10, n. 2, p. 67-9, fev. 2013.

Victoria CR, Sassak LY, Nunes HRC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 46, n. 1, p. 20-25, mar. 2009.

Vind I, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *The American journal of gastroenterology*, v. 101, n. 6, p. 1274-82, jun. 2006.

Weil SC, et al. A nationwide population-based study of the inflammatory bowel diseases between 1998 and 2008 in Taiwan. BMC gastroenterology, v. 13, p. 166, jan. 2013.

World Medical Association, Declaration of Helsinki -Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Disponível em: <<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>>. Acesso em: 14 jun. 2014.

Yang SK, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. Inflammatory bowel diseases, v. 14, n. 4, p. 542-9, abr. 2008.

Zeng Z, et al. Incidence and clinical characteristics of Inflammatory Bowel Disease in a developed region of Guangdong province, China: A Prospective Population-Based Study. Journal of gastroenterology and hepatology, v. 28, n. 7, p. 1148-1153, 22 mar. 2013.



8- ANEXOS

**Centros participantes da pesquisa, por cidade e estado da Região Nordeste,
universidade e professores responsáveis pela coleta de dados.**

Cidades/Estados	Hospitais e Universidades	Professores responsáveis
Aracaju - SE	Hospital Universitário Universidade Federal de Sergipe (UFSE)	Juvenal da Rocha Torres Neto
Fortaleza - CE	Hospital Universitário Walter Cantídeo Universidade Federal do Ceará (UFC)	Lúcia Libanês Bessa Campelo Braga
João Pessoa - PB	Hospital Universitário Lauro Wanderlei Universidade Federal da Paraíba (UFPB)	José Nonato Fernandes Spinelli Alberto Luiz Duarte Marinho
Maceió - AL	Hospital Universitário Alberto Antunes Universidade Federal de Alagoas - UFAL	Manoel Álvaro Lins Neto
Natal - RN	Hospital Universitário Onofre Lopes Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)	Lucianna Pereira da Motta Pires Correia Marco Antônio Zerôncio
Recife - PE	Hospital de Clínicas Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)	Valéria Ferreira Martinelli
Salvador - BA	Hospital Geral Roberto Santos Universidade do Estado da Bahia (UEBA)	Genoile Oliveira Santana
São Luís - MA	Hospital Universitário Presidente Dutra Universidade Federal do Maranhão (UFMA)	Lícia Maria Rodrigues Fonseca
Teresina - PI	Hospital Universitário Universidade Federal do Piauí (UFPI)	José Miguel Luz Parente

Formulário para coleta de dados da pesquisa

Estudo clínico-epidemiológico das DII no Nordeste do Brasil						
Chave de identificação (dados atuais)						
1	Hospital				Nº	Prontuário:
2	UF do hospital					
3	Nome paciente					
4	CPF ou CNS					
6	Rua/Av/Pr/Alam/Trav:					Nº
7	Bairro / povoado					
9	Cidade / UF					
11	Código de Endereçamento Postal					
12	Telefone: ()					
Dados demográficos (no início da doença)						
13	Data de nascimento					
14	Gênero	(1) Masculino		(2) Feminino		
15	Naturalidade - Cidade					
16	Naturalidade - UF:					
17	Local de nascimento	(1) Zona urbana		(2) Zona rural		
18	Residência (época do diagnóstico) – Cidade:					
19	UF:					
20	Local de residência	(1) Zona urbana		(2) Zona rural		
21	Renda familiar				SM	
22	Escolaridade (anos de estudo)				anos	
23	Cor da pele	(1) branca	(2) preta	(3) parda	(4) amarela	Indígena

Dados clínicos (no início da doença)					
13	Início das manifestações clínicas				
14	Data do diagnóstico				
15	Tempo entre início da clínica e o diagnóstico		(meses)		
16	Diagnóstico	(1) DC	(2) RCUI	(3) Colite Não Classificada (CNC)	
17	DC idade (A) - anos	(1) A1: ≤16	(2) A2: 17-40	(3) A3: >40	
18	DC - Localização L (classificação de Montreal abaixo)		(1) L1	(2) L2	(3) L3 (4) L4
19	DC perianal (fissura, plicoma, fístula, abscesso)		(1) não		(2) sim
20	DC: Comportamento inicial (B)	B1: inflamatória		B2: estenosante	B3: penetrante
21	RCUI-Localização	(E1) proctite	(E2) colite esquerda	(E3) pancolite	
22	CNC - Localização	(E1) proctite	(E2) colite esquerda	(E3) pancolite	

Certificado de Aprovação Ética da pesquisa pelo CEP da UFPI

 <p>MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)</p>	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Comitê de Ética em Pesquisa - CEP- UFPI REGISTRO CONEP: 045</p> 
--	---

CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP/MS) analisou o protocolo de pesquisa:

Título: Estudo clínico-epidemiológico multicêntrico das doenças inflamatórias intestinais no Nordeste do Brasil

CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética): 0165.0.045.000-11

Pesquisador Responsável: José Miguel Luz Parente

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente a este Comitê. O pesquisador deve apresentar ao CEP:

Janeiro/2013

Relatório final

Os membros do CEP-UFPI não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

DATA DA APROVAÇÃO: 05/08/2011

Teresina, 08 de Agosto de 2011.

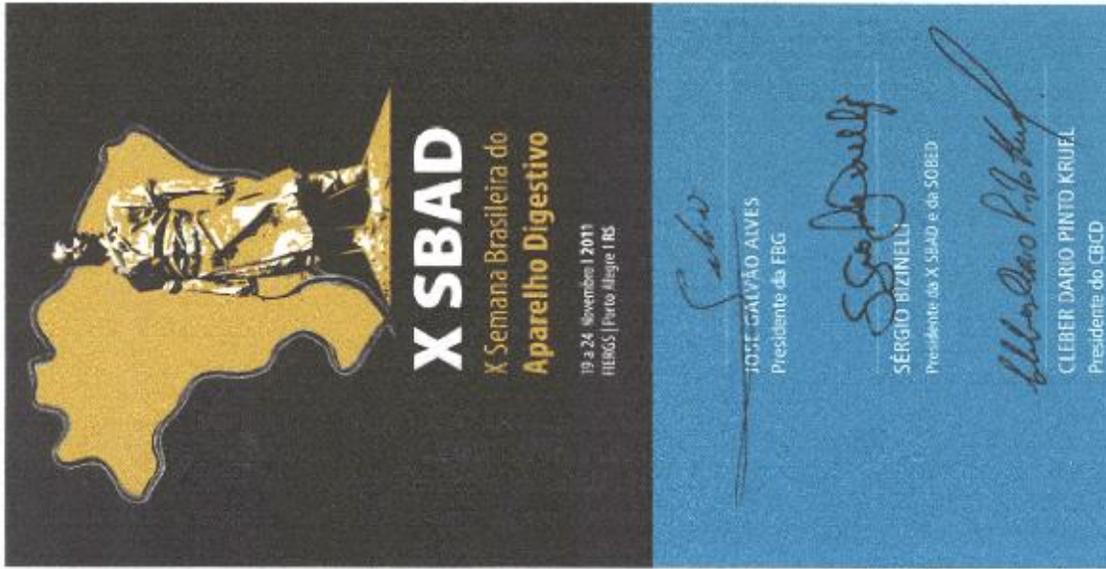

Prof. Dr. Carlos Ernando da Silva
Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI
COORDENADOR

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

DOENÇA DE CROHN EM UMA REGIÃO DO NORDESTE BRASILEIRO: QUANTO TEMPO PARA O DIAGNÓSTICO?

dos autores: JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE; PAULO VINÍCIUS GOMES DE OLIVEIRA; CONCEIÇÃO DE MARIA DE SOUSA COELHO; DANIEL DE ALENCAR MACEDO DUTRA; ANA VALÉRIA SANTOS PEREIRA DE ALMEIDA; MIRIAN PERPÉTUA PALHA DIAS PARENTE; foi apresentado, na modalidade Pôster, na "X Semana Brasileira do Aparelho Digestivo - SBAD", realizada de 19 a 24 de Novembro de 2011, na FIERGS em Porto Alegre/RS

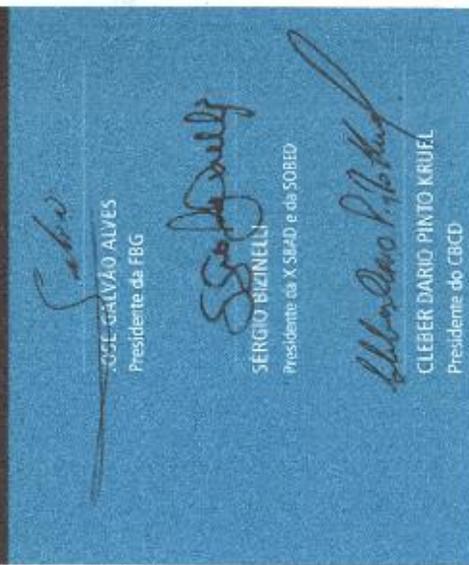
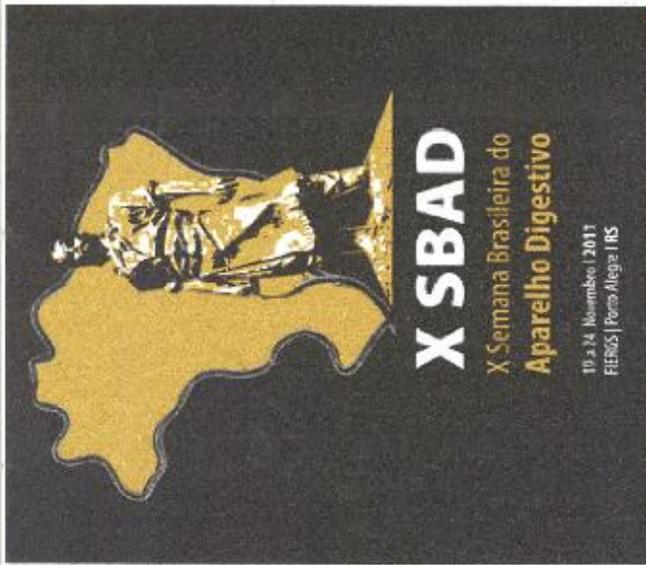


CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

ASPECTOS CLÍNICOS INICIAIS DA DOENÇA DE CROHN EM UMA REGIÃO DO NORDESTE BRASILEIRO.

dos autores: JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE; PAULO VINÍCIUS GOMES DE OLIVEIRA; CONCEIÇÃO DE MARIA DE SOUSA COELHO; DANIEL DE ALENCAR MACEDO DUTRA; ANA VALÉRIA SANTOS PEREIRA DE ALMEIDA; MIRIAN PERPÉTTUA PALHA DIAS PARENTE; foi apresentado, na modalidade Pôster, na "X Semana Brasileira do Aparelho Digestivo - SBAD", realizada de 19 a 24 de Novembro de 2011, na FIERGS em Porto Alegre/RS

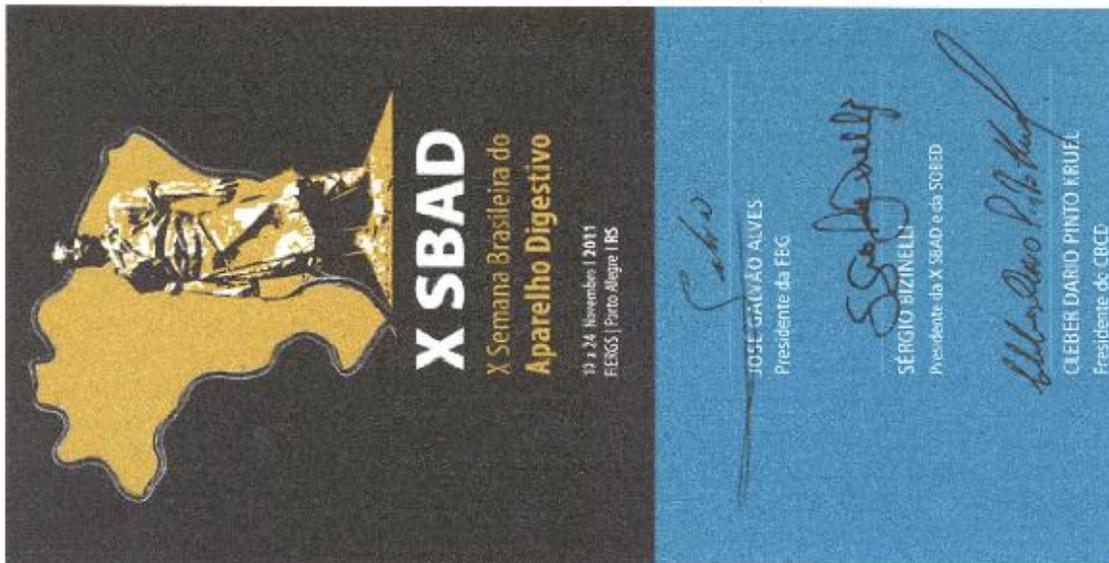


CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

RETÓCOLITE ULCERATIVA IDIOPÁTICA EM UMA REGIÃO DO NORDESTE BRASILEIRO: QUANTO TEMPO PARA O DIAGNÓSTICO?

dos autores: JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE; PAULO VINÍCIUS GOMES DE OLIVEIRA; CONCEIÇÃO DE MARIA DE SOUSA COELHO; DANIEL DE ALENCAR MACEDO DUTRA; ANA VALÉRIA SANTOS PEREIRA DE ALMEIDA; MIRIAN PERPÉTUA PALHA DIAS PARENTE; foi apresentado, na modalidade Pôster, na "X Semana Brasileira do Aparelho Digestivo - SBAD", realizada de 19 a 24 de Novembro de 2011, na FIERGS em Porto Alegre/RS



X SBAD

X Semana Brasileira do
Aparelho Digestivo

19 a 24 Novembro | 2011
FIERGS | Porto Alegre | RS

JOSE GALVÃO ALVES
Presidente da FEGS

SÉRGIO BIZINELLI
Presidente da X SBAD e da SOBED

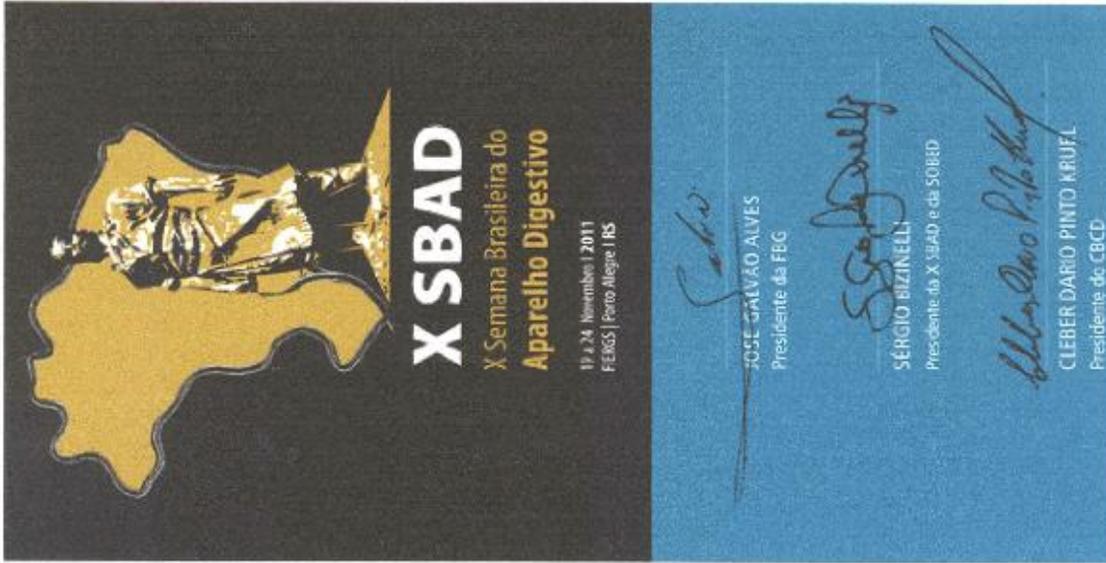
CLEBER DARIO PINTO KRUEL
Presidente do CBCE

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

ASPECTOS CLÍNICOS INICIAIS DA RETOCOLITE ULCERATIVA IDIOPÁTICA EM UMA REGIÃO DO NORDESTE BRASILEIRO.

dos autores: JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE; PAULO VINÍCIUS GOMES DE OLIVEIRA; CONCEIÇÃO DE MARIA DE SOUSA COELHO; DANIEL DE ALENCAR MACEDO DUTRA; ANA VALÉRIA SANTOS PEREIRA DE ALMEIDA; MIRIAN PERPÉTUA PALHA DIAS PARENTE; foi apresentado, na modalidade Pôster, na "X Semana Brasileira do Aparelho Digestivo - SBAD", realizada de 19 a 24 de Novembro de 2011, na FIERGS em Porto Alegre/RS



CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho

ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS EM CENTRO DE REFERÊNCIA NO ESTADO DO PIAUÍ

dos autores: JOSÉ MIGUEL LUZ PARENTE; DANIEL DE ALENCAR MACEDO DUTRA; ARLENE DOS SANTOS PINTO; LEONARDO A. COSTA; RENATA M. SILVA; MIRIAN PERPÉTUA PALHA DIAS PARENTE; VIRIATO CAMPELO, foi apresentado, na modalidade Oral, no evento XI Semana Brasileira do Aparelho Digestivo ocorrido de 24 a 28 de novembro de 2012 no Centro de Eventos do Ceará em Fortaleza/CE.

Fortaleza, 28 de novembro de 2012

XI SBAD



XI Semana
Brasileira do
Aparelho Digestivo

24 a 28 novembro de 2012
Centro de Eventos do Ceará
Fortaleza

JOSE GREGÓRIO ALVES
Presidente do ACDP e do PSB

SÉRGIO PINELLI
Presidente do SBAD

CLEBER MÁRIO PINTO KRÜEL
Presidente do ABCD



**Manuscrito (n° 10550) submetido e aceito para publicação no periódico
World Journal of Gastroenterology**



BAISHIDENG PUBLISHING GROUP INC

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, United States

Telephone: +1-925-223-8242 Fax: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com http://www.wjgnet.com

ESPS Peer-review Report

Name of Journal: World Journal of Gastroenterology

ESPS Manuscript NO: 10505

Title: Inflammatory bowel disease in a geographical area with a low human development index in northeastern Brazil

Reviewer code: 02903425

Science editor: Yuan Qi

Date sent for review: 2014-04-04 09:47

Date reviewed: 2014-04-20 06:59

CLASSIFICATION	LANGUAGE EVALUATION	RECOMMENDATION	CONCLUSION
Grade-A (Excellent)	Grade-A: Priority Publishing	Google Search: . . .	Accept
Grade-B (Very good)	Grade-B: minor language polishing	Existed	High priority for publication
Grade-C (Good)	Grade-C: a great deal of language polishing	No records	Rejection
Grade-D (Fair)	Grade-D: rejected	BPG Search:	Minor revision
Grade-E (Poor)		Existed . . .	Major revision
		No records	

COMMENTS TO AUTHORS

Further analysis in the environmental exposures, such as smoking, could have been included. It is interesting the observation regarding the gender difference in type of IBD, as well as the Montreal classification of the location of involvement. Was there any gender difference in the montreal classification location of involvement? In addition, the finding of that patients with IBD had higher education and lived in urban areas might be related, but is it the higher education that is associated with IBD, or that in order to obtain higher education a person usually has to move to an urban area, as it was discussed that perhaps moving to urban areas is associated with changes in the risks to develop IBD?

Dear Dr. Parente,

Your manuscript (ESPS Manuscript NO: 10505) entitled "Title: Inflammatory bowel disease in a geographical area with a low human development index in northeastern Brazil

", which you submitted to *World Journal of Gastroenterology (WJG)*, has been reviewed. Please find the reviewers' comments attached in this email. Based on the reviewers' comments, your manuscript could be accepted for publication should you be prepared to incorporate revisions. When preparing your revised manuscript, you are asked to address the points raised by the reviewers and revise your manuscript accordingly to meet the standards and format of *WJG*.

For the Columns of this manuscript, we make it as "Research Report" temporarily. Please determine the Columns of this manuscript according to the attached file "ESPS-Columns scope note" (e.g., Evidence-Based Medicine, Case Control Study, Retrospective Study, Clinical Trials Study, Observational Study, Prospective Study, Randomized Controlled Trial, Randomized Clinical Trial, and Systematic Reviews).

We normally request that you submit your revision in no more than four weeks. If you do not request an extension of the deadline, and we do not hear from you about this article within four weeks, we will assume that you have WITHDRAWN the manuscript from consideration for *WJG*. If you wish to submit the manuscript to another journal within the four-week time frame, you must officially withdraw your manuscript from *WJG*.

If you choose to revise your manuscript, please follow the following steps:

1 Please download the attachment in this email and revise your manuscript according to the reviewers' and editor's suggestions and "The revision policies of BPG for research report". The editor's suggestions have been included in the article (e.g., adding information about authors, author contributions, and telephone and fax numbers).

2 All the revisions you made should be highlighted in the updated version (ESPS Manuscript NO: 10505-edited).

3 Please check the manuscript thoroughly, and confirm that all the references are properly cited. We will check the manuscript before the final acceptance by CrossCheck. CrossCheck powered by iThenticate is an initiative started by CrossRef to help its members actively engage in efforts to prevent scholarly and professional plagiarism. We suggest you to check the manuscript by CrossCheck firstly by yourself (<http://www.crossref.org/crosscheck/index.html>).

4 Please sign all necessary documents (e.g., answering reviewers, copyright assignment).

5 Please send back your revised paper and all necessary documents via email.

The documents required for manuscript revision are listed below:

1 10505-edited.

2 10505-Peer review report

3 The revision policies of BPG for research report.

4 ESPS-Columns scope note.

5 Format for answering reviewers.

6 Format for research report.

7 Format for highlighted contents.

8 BPG Copyright Assignment.

STATEMENT ABOUT ANONYMOUS PUBLICATION OF THE PEER REVIEWERS'
COMMENTS

In order to increase the quality of peer review, push authors to carefully revise their manuscripts based on the peer reviewers' comments, and promote academic interactions among peer reviewers, authors and readers, we decide to anonymously publish the reviewers' comments and author's responses at the same time the manuscript is published online.

If you have any questions, please feel free to contact us via e-mail: sunny@wjgnet.com

Best regards,

Yan DING, Science Editor, Editorial Office

Baishideng Publishing Group Co., Limited

Telephone: [+86-10-5908-0039](tel:+86-10-5908-0039)

Fax: [+86-10-8538-1893](tel:+86-10-8538-1893)

E-mail: sunny@wjgnet.com

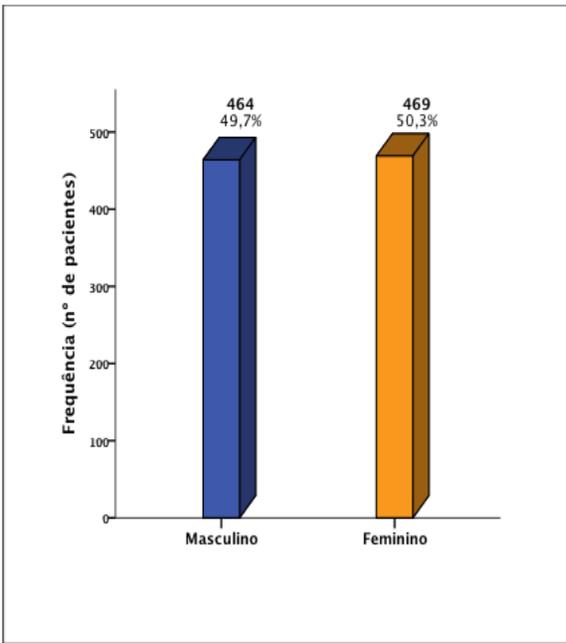
<http://www.wjgnet.com>

本附件附件清口如下:

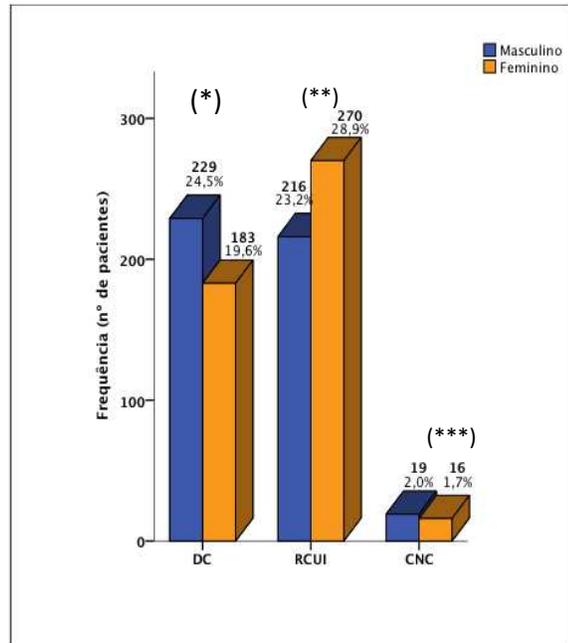
- (1) The Revision Policies of BPG for Research Report.doc (124.5 K)
- (2) 10505-edited.doc (1.1



9- APÊNDICE



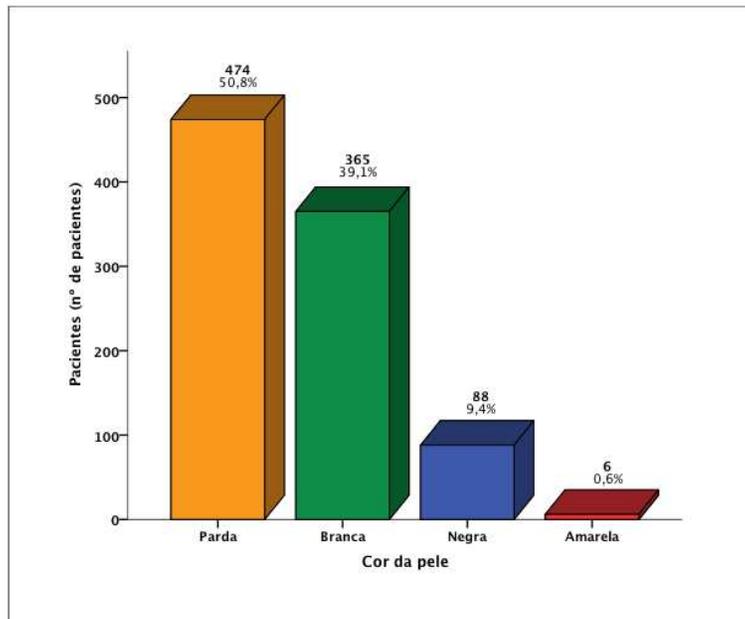
$\chi^2 = 0,027, p = 0,896$



* $\chi^2 = 5,136, p = 0,027$ ** $\chi^2 = 6,000, p = 0,016$ *** $\chi^2 = 0,257, p = 0,736$

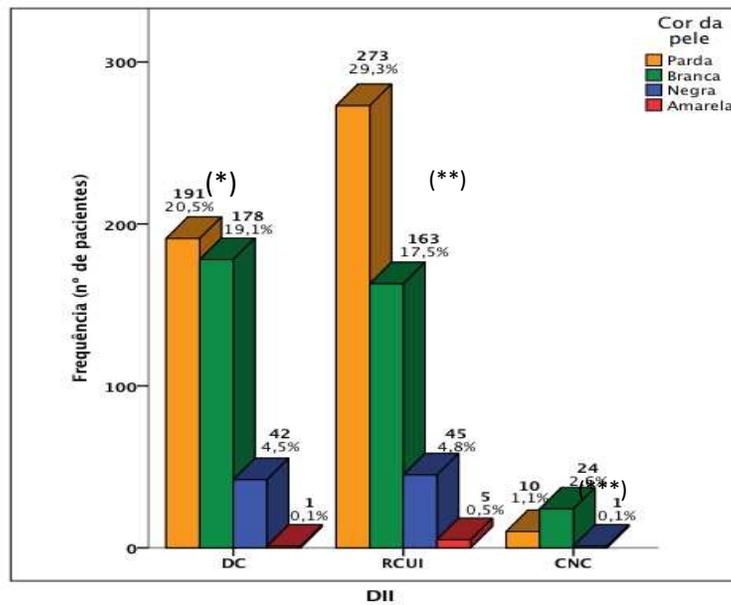
Figura 11- Distribuição dos pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais [(DII) (N=933)], segundo o gênero e a tipificação da doença [RCUI, DC e CNC], região Nordeste, Brasil, 1975-2013.

Pacientes com DII (total)



$$\chi^2 = 634,764, p < 0,001$$

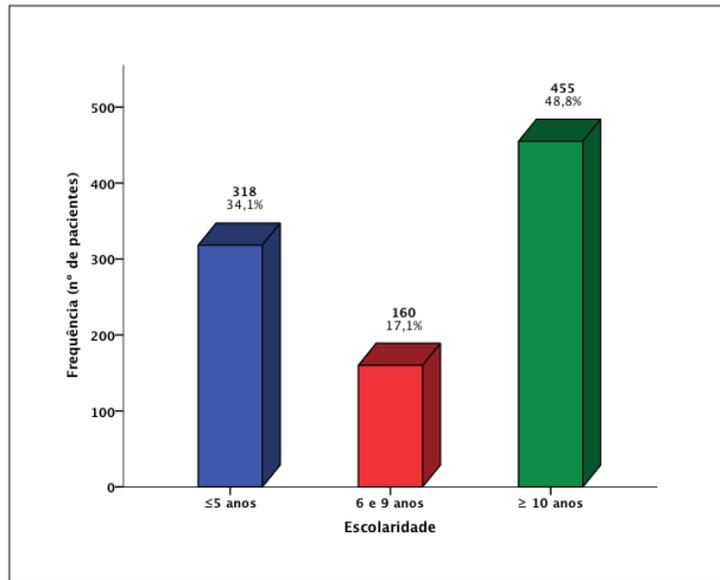
Pacientes com DC, RCUI e CNC



$$\chi^2 = 266,932, p < 0,001 \quad \chi^2 = 362,955, p < 0,001 \quad \chi^2 = 23,029, p < 0,001$$

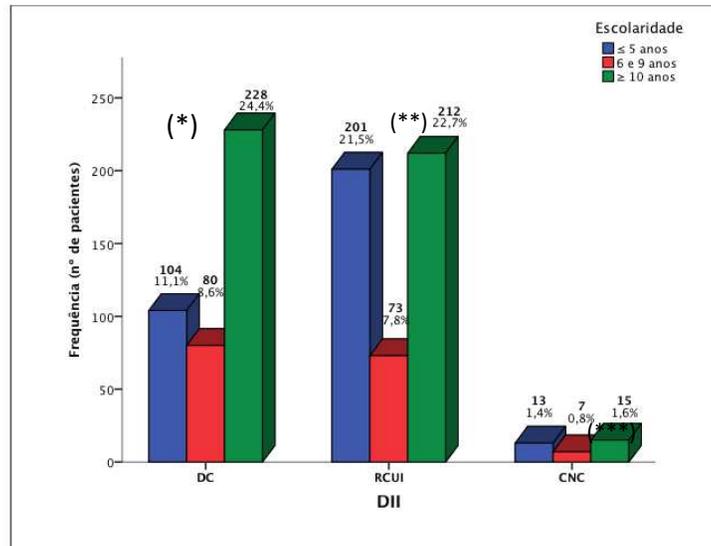
Figura 12- Distribuição do total de pacientes portadores de doenças inflamatórias Intestinais (DII) (N=933), segundo a tipificação da doença [RCUI, DC e CNC] e a cor da pele, região Nordeste, 1975-2013.

Pacientes com DII (total)



$\chi^2 = 140,148, p < 0,001$

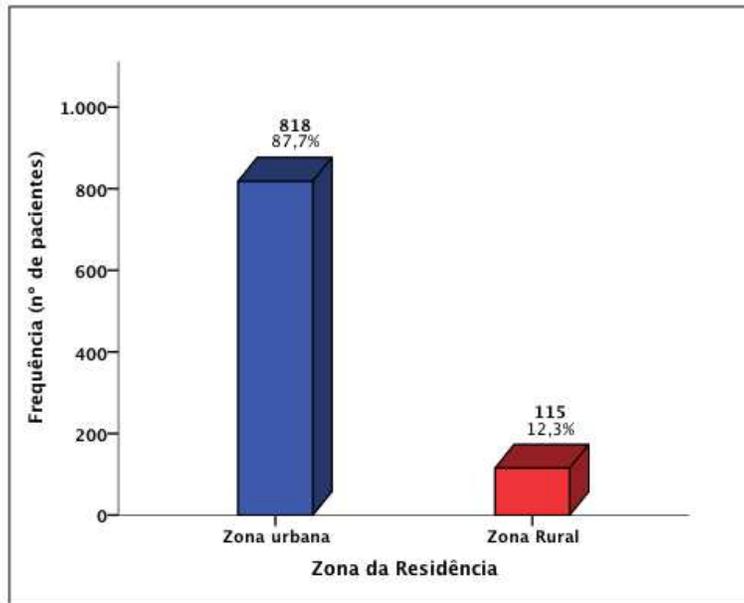
Pacientes com DC, RCUI e CNC



$\chi^2 = 91,883, p < 0,001$ $\chi^2 = 73,716, p < 0,001$ $\chi^2 = 2,971, p = 0,030$

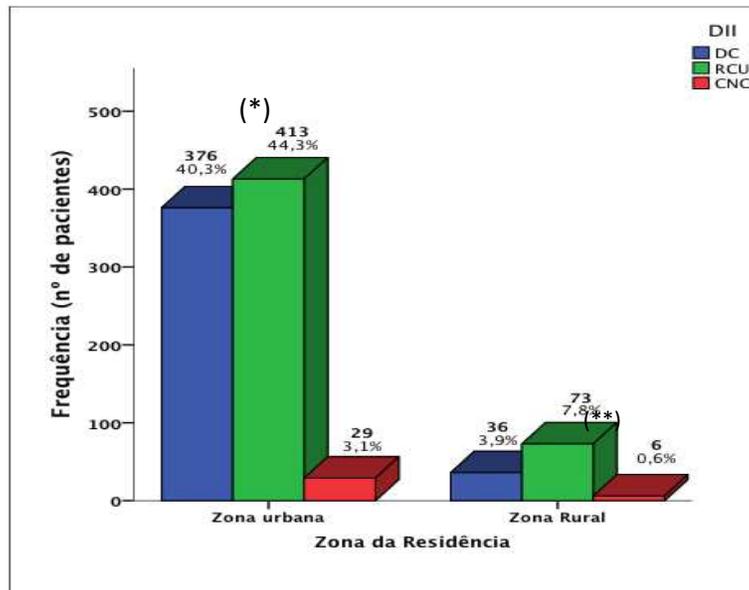
Figura 13- Distribuição dos pacientes portadores de doenças inflamatórias Intestinais (DII) (N=933), segundo a tipificação da doença [RCUI, DC e CNC] e escolaridade, região Nordeste (Brasil), 1975-2013.

Pacientes com DII (total)



$$\chi^2 = 529,699, p < 0,001$$

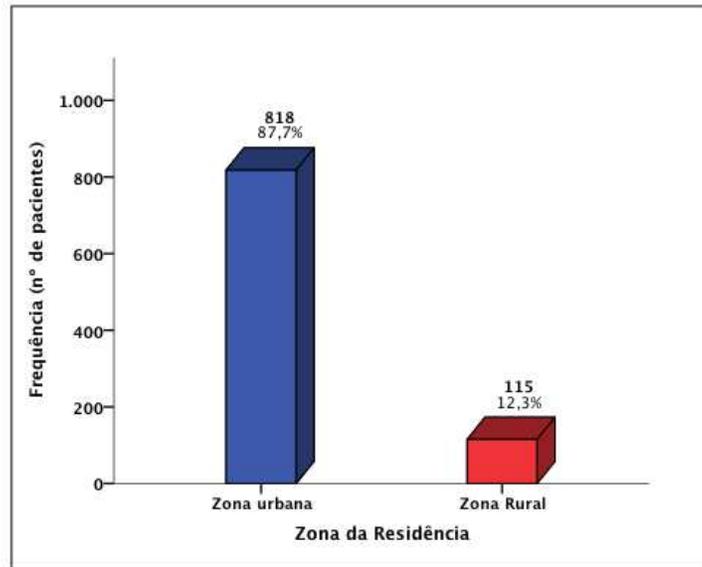
Pacientes com DC, RCUI e CNC



$$\chi^2 = 280,583, p < 0,001 \quad \chi^2 = 237,860, p < 0,001$$

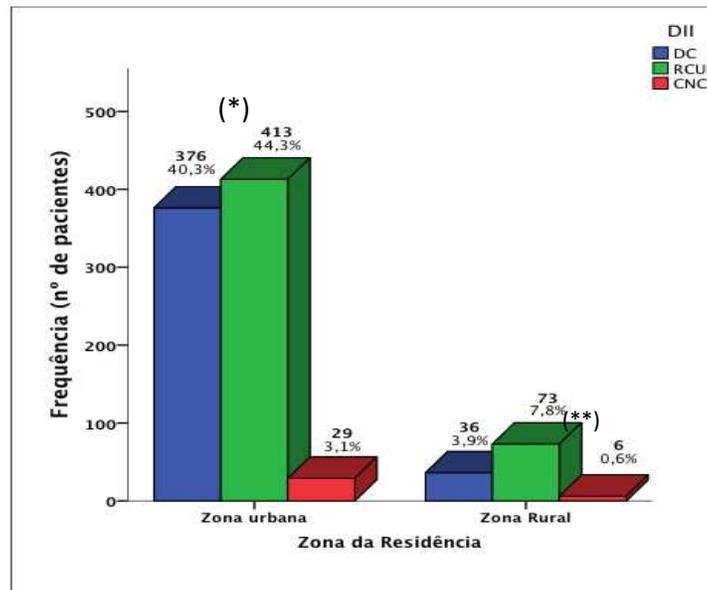
Figura 14- Distribuição dos pacientes portadores de doenças inflamatórias Intestinais (DII) (N=933), segundo a tipificação da doença [RCUI, DC e CNC] e zona residencial, região Nordeste, 1975-2013.

Pacientes com DII (total)



$$\chi^2 = 529,699, p < 0,001$$

Pacientes com DC, RCUI e CNC



$$\chi^2 = 280,583, p < 0,001 \quad \chi^2 = 237,860, p < 0,001$$

Figura 15- Distribuição dos pacientes portadores de doenças inflamatórias Intestinais (DII) (N=933), segundo a tipificação da doença [RCUI, DC e CNC] e renda familiar, região Nordeste, 1975-2013.