



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

LUIZA MARIA PILAU FUCILINI

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS
EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA**

**CAMPINAS
2021**

LUIZA MARIA PILAU FUCILINI

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Dissertação de Mestrado
apresentada à Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra
em Ciências.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Raquel Franco Leal

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA
ALUNA LUIZA MARIA PILAU FUCILINI, E ORIENTADA PELA
PROFA. DRA. MARIA DE LOURDES SETSUKO AYRIZONO

**CAMPINAS
2021**

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

F951p Fucilini, Luiza Maria Pilau, 1984-
Perfil epidemiológico e características clínicas das doenças inflamatórias intestinais em um centro de referência / Luiza Maria Pilau Fucilini. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono.
Coorientador: Raquel Franco Leal.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de Crohn. 2. Retocolite ulcerativa. 3. Epidemiologia. 4. Trato gastrointestinal. I. Ayrizono, Maria de Lourdes Setsuko, 1962-. II. Leal, Raquel Franco, 1977-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Epidemiological profile and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a referral center

Palavras-chave em inglês:

Crohn disease

Ulcerative colitis

Epidemiology

Gastrointestinal tract

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono [Orientador]

Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz

Carlos Walter Sobrado Junior

Data de defesa: 24-05-2021

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

– ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-5475-2230>

– Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/4396391308091000>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LUIZA MARIA PILAU FUCILINI

ORIENTADORA: MARIA DE LOURDES SETSUKO AYRIZONO

COORIENTADORA: RAQUEL FRANCO LEAL

MEMBROS TITULARES:

1. PROFA. DRA. MARIA DE LOURDES SETSUKO AYRIZONO

2. PROFA. DRA. CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ

3. PROF. DR. CARLOS WALTER SOBRADO

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 24/05/2021

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Ademir e Tais e a meu
marido Edvar pelo apoio, paciência e
compreensão que foram
indispensáveis nessa caminhada.

A minha pequena filha Luana pelo
carrinho e compreensão.

A nossa babá Nadia por ter me
ajudado nos momentos de estudo e
por ter me acompanhado nas viagens.

“Não sabia que era impossível, foi lá e fez...”

Jean Cocteau

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)** pelo acolhimento, local onde tive ajuda e incentivo.

À **Professora Doutora Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono**, pela disponibilidade de aceitar ser minha orientadora neste estudo, pelo tempo e conhecimentos compartilhados ao longo destes anos.

À **Professora Doutora Raquel Franco Leal**, por ter me apresentado o Laboratório de Doença Inflamatória Intestinal (Lab DII), ter me estimulado a fazer pós-graduação, me mantido no caminho certo, e de aceitar ser a co-orientadora deste estudo.

A Doutoranda do Lab DII **Livia Genaro** pela ajuda, pelos conhecimentos trocados, pela companhia e principalmente pela amizade.

A toda equipe de **Professores da Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia**, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp).

A toda equipe do **GASTROCENTRO-Unicamp** que possibilitou a realização deste estudo.

Ao **Amarildo Stabile Júnior**, secretário da Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia, FCM-Unicamp, por todas as orientações neste período.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)**, pela bolsa que possibilitou a dedicação ao programa de pós-graduação - Código de financiamento 001.

RESUMO

Introdução: O aumento na incidência e prevalência das doenças inflamatórias intestinais (DIIs) é evidente em muitos países recém-industrializados da Ásia, África, Europa Oriental e do continente americano. No Brasil, os registros ainda são bastante escassos, sendo necessários mais estudos sobre este tema.

Objetivo: Avaliar o perfil epidemiológico e as características clínicas dos doentes com DIIs, acompanhados em um serviço de referência no estado de São Paulo.

Método: Foi realizada uma análise retrospectiva, descritiva, dos prontuários médicos dos pacientes acompanhados no ambulatório de DIIs “Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes”, do GASTROCENTRO-Unicamp, de 1991 a 2019.

Resultados: Foram atendidos no período 1217 pacientes. Destes, 625 doentes estão atualmente em acompanhamento no serviço: 416 com doença de Crohn (DC), 190 com retocolite ulcerativa (RCU) e 19 com colite indeterminada. A média de idade foi de 31,6 anos, sendo a distribuição homogênea entre os sexos. Na DC predominou a classificação A2 L3 e B1, com 44,8% dos doentes apresentando doença perianal; na RCU, A2 E2 e S0. A principal manifestação extraintestinal presente foi as reumatológicas, vindo a seguir as lesões cutâneas e as oftalmológicas. A maioria dos doentes (85,4%) fazia uso de alguma medicação, sendo as mais frequentes, aminossalicilatos na RCU e terapia biológica na DC. Em relação às cirurgias, 60,3% dos doentes com DC foram submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico, sendo as operações mais frequentemente realizadas no serviço: fistulotomias e colocação de sedenhos, enterectomia, ileotiflectomia/colectomia direita, colectomia total ou parcial e plastias interstinais. Quanto a RCU, apenas 18,4%

dos doentes foram operados, sendo o procedimento mais comumente realizado, a confecção de reservatório ileal. Somente 195 doentes (31,2%) eram da cidade de Campinas, mas 443 (70,9%) eram provenientes do 7º Departamento Regional de Saúde (DRS). **Conclusão:** No estudo, houve um predomínio de pacientes do 7ºDRS; os doentes eram jovens, sem predominância de sexo; a frequência maior foi de doentes com DC. A maioria estava em tratamento farmacológico, e mais da metade dos doentes com DC foram submetidos a algum procedimento cirúrgico, ao contrário da RCU.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, Epidemiologia, Trato Gastrointestinal.

ABSTRACT

Introduction: The increase in the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases (IBDs) is evident in many newly industrialized countries in Asia, Africa, Eastern Europe, and in the American continent. In Brazil, records are still scarce, and further studies on this topic are needed. **Objective:** To evaluate the epidemiological profile and clinical characteristics of patients with IBD followed up at a reference service in the state of São Paulo. **Method:** A retrospective, descriptive analysis of the medical records of patients followed up at the IBD outpatient clinic “Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes”, at the GASTROCENTER-Unicamp, between 1991 and 2019. **Results:** 1217 patients were treated during this period. Of these, 625 patients are currently being followed up at the service: 416 with Crohn's disease (CD), 190 with ulcerative colitis (UC), and 19 with indeterminate colitis. The average age was 31.6 years, with a homogeneous distribution between the sexes. In CD, the classification A2, L3 and B1 predominated, and 44.8% of patients presented perianal disease; in UC, A2, E2 and S0. The main present extraintestinal manifestation was rheumatologic, followed by cutaneous and ophthalmic lesions. The majority of patients (85.4%) used some type of medication, the most frequent being aminosalicylates in the UC and biological therapy in CD. Regarding surgeries, 60.3% of patients with CD had undergone some type of surgical procedure, with the following operations being most frequently performed in the service: fistulotomies and seton placement, enterectomy, ileocecectomy/right colectomy, total or partial colectomy, and strictureplasty. As for UC, only 18.4% of the patients were operated on, and the most commonly performed procedure was ileal pouch anal anastomosis. Only 195 patients (31.2%) were from the city of

Campinas, but 443 (70.9%) came from the 7th Regional Health Department (RHD). **Conclusion:** In the study, there was a predominance of patients from 7thRHD; the patients were young, with no predominance of sex; there was a higher frequency of patients with CD. Most were undergoing pharmacological treatment, and more than half of the patients with CD underwent some surgical procedure, unlike UC.

Keywords: Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Epidemiology, Gastrointestinal Tract.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Etiopatogênese das Doenças Inflamatórias Intestinais.	22
Figura 2. Prevalência de Retocolite Ulcerativa	31
Figura 3. Prevalência de Doença e Crohn.....	32
Figura 4. Incidência de Retocolite Ulcerativa.....	32
Figura 5. Incidência de Doença de Crohn.	33
Figura 6. População incluída no estudo.	46
Figura 7. Número total de pacientes com DC, RCU e CI.	47
Figura 8. Casos novos atendidos de DIIs, no ambulatório do Gastrocentro- Unicamp, de 1991 a 2019.	48
Figura 9. Casos novos atendidos de DC, no ambulatório do Gastrocentro- Unicamp, de 1991 a 2019.	48
Figura 10. Casos novos atendidos de RCU, no ambulatório do Gastrocentro- Unicamp, de 1991 a 2019.	49
Figura 11. Distribuição dos pacientes com DIIs, de acordo com a idade ao diagnóstico.	51
Figura 12. Distribuição dos pacientes com DC, de acordo com a idade ao diagnóstico.	52
Figura 13. Distribuição dos pacientes com RCU, de acordo com a idade ao diagnóstico.	52
Figura 14. Mapa do estado de São Paulo representando os DRSSs, com o 7º em destaque.....	53
Figura 15. Tratamento cirúrgico dos pacientes com DC e RCU.....	61

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Classificação de Montreal para DC.	28
Quadro 2. Classificação de Montreal para RCU.....	30
Quadro 3. Incidência e prevalência da DC e RCU ao longo dos anos.	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dados gerais e Antecedentes pessoais e familiares.....	50
Tabela 2. Distribuição dos pacientes por cidade de origem (DRS-7) e sua população.....	54
Tabela 3. Distribuição dos pacientes pelos DRSs de São Paulo e de outros estados.....	55
Tabela 4. Manifestações extraintestinais de DC e RCU.	56
Tabela 5. Classificação de Montreal para DC.....	57
Tabela 6. Classificação de Montreal para RCU.	58
Tabela 7. Tempo decorrido entre sintomas e diagnóstico.	59
Tabela 8. Tratamento farmacológico.	60
Tabela 9. Cirurgias em pacientes com RCU.....	62
Tabela 10. Cirurgias em pacientes com DC.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

DIIs – Doenças Inflamatórias Intestinais

TGI – Trato Gastrointestinal

DC – Doença de Crohn

RCU – Retocolite Ulcerativa

CI – Colite Indeterminada

5-ASA – Ácido 5-aminossalicílico

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

IFX – Infliximabe

ADA – Adalimumabe

CZP – Certolizumabe Pegol

IgG1 – Imunoglobulina 1

IL12 – Interleucina 12

IL23 – Interleucina 23

NK – *Natural Killers*

Th1 – *T Helper 1*

Th17 – *T Helper 17*

IADC – Índice de Atividade da Doença de Crohn

IADP – Índice de Atividade da Doença Perianal

CDEIS – *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*

SES-CD – *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*

UCEIS – *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*

DRS – Departamento Regional de Saúde

OR – *Odds Ratio*

< – Menor

= – Igual

$\leq$ – Menor ou igual

% – Porcento

GASTROCENTRO – Centro de Diagnóstico de Doenças do Aparelho Digestivo

Unicamp – Universidade Estadual de Campinas

SP – São Paulo

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

CAAE – Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

USA – *United States of America*

DP – Desvio Padrão

DRS – Departamento Regional de Saúde

MEIs – Manifestações Extraintestinais

CEP – Colangite Esclerosante Primária

SUS – Serviço Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Considerações Gerais das Doenças Inflamatórias Intestinais	19
1.2. Classificação da Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa	27
1.2.1. Classificação da Doença de Crohn	28
1.2.2. Classificação da Retocolite Ulcerativa.....	29
1.3. Epidemiologia das Doenças Inflamatórias Intestinais	30
1.3.1. No Mundo	31
1.3.2. Na América do Sul	36
1.3.3. No Brasil.....	38
2. OBJETIVOS	42
2.1. Objetivo Geral	42
2.2. Objetivos Específicos.....	42
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	43
3.1. População de Estudo	43
3.1.1. Critérios de Inclusão.....	43
3.1.2. Critérios de Exclusão.....	43
3.1.3. Casuística.....	44
3.1.4. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	44
3.2. Método	44
3.3. Análise Estatística	45
4. RESULTADOS	46
4.1. Variáveis Sociodemográficos.....	49
4.1.1. Sexo e Idade	49
4.1.2. Antecedentes Pessoais e Familiares.....	49
4.1.3. Idade ao Diagnóstico.....	50
4.1.4. Cidade de Origem	53

4.2. Manifestações Extraintestinais da Doença	55
4.3. Classificação de Montreal	56
4.3.1. Doença de Crohn	56
4.3.2. Retocolite Ulcerativa.....	57
4.4. Tempo entre Início dos Sintomas e Diagnóstico.....	58
4.5. Tratamento.....	59
4.5.1. Tratamento Farmacológico.....	59
4.5.2. Tratamento Cirúrgico.....	60
4.5.2.1. Cirurgias em Outros Serviços.....	61
4.5.2.2. Cirurgias no Serviço	62
5. DISCUSSÃO	64
6. CONCLUSÕES	75
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
8. APÊNCIDE	89
8.1. APÊNDICE 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	89
9. ANEXO.....	92
9.1. ANEXO 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	92

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações Gerais das Doenças Inflamatórias Intestinais

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são enfermidades crônicas do trato gastrointestinal (TGI), mas que podem acometer outros órgãos, constituindo as manifestações extraintestinais (MEIs). Estão representadas pela doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), sendo que quando não é possível uma distinção entre ambas, a colite é classificada como indeterminada (CI) ¹⁻³.

A DC se caracteriza pelo acometimento descontínuo do TGI, podendo ocorrer lesões desde a cavidade oral até região anal e perianal. Trata-se de um processo inflamatório transmural, ou seja, com comprometimento de todas as camadas do órgão, podendo ocasionar aparecimento de úlceras profundas e gerar trajetos fistulosos levando à comunicação do intestino com estruturas adjacentes como parede abdominal, bexiga ou outro segmento intestinal, além de formar abscessos. Pode também evoluir com áreas de estenose decorrentes do processo de cicatrização constante, gerando deformidades, em diferentes graus. Os fenótipos que caracterizam a DC podem ser descritos como inflamatório, estenosante e penetrante (fistulizante), sendo estas as três formas de apresentação da mesma, e estes comportamentos podem sofrer modificações no decorrer da evolução da doença ^{4,5}. Na macroscopia, podem ser observadas úlceras profundas e longitudinais, fístulas ou estenoses do lúmen intestinal; e na microscopia, revelar infiltrado linfoplasmocitário com densidade e distribuição heterogêneas podendo haver agrupamentos, folículos

linfoides periféricos e granulomas não caseosos com formação de células gigantes multinucleadas. Embora os granulomas não caseosos sejam considerados patognomônicos da DC, eles raramente são encontrados nas biópsias ⁶⁻⁸.

A RCU, por sua vez, trata-se de uma DII que afeta apenas as camadas mais internas do intestino grosso que são a mucosa e a submucosa. Outra característica é o acometimento contínuo, iniciando-se no reto e podendo estender-se para todos os segmentos do intestino grosso. Por ser a inflamação mais importante na mucosa, ocasiona maior friabilidade, erosões, úlceras e sangramentos espontâneos ^{6,9}. A histopatologia desta DII caracteriza-se pela distorção da arquitetura epitelial e abscessos de criptas, infiltrado linfoplasmocitário e eosinofílico na lâmina própria, depleção de mucina, agregados linfoides, erosões e úlceras na mucosa ¹⁰.

As DIIs podem ocorrer em qualquer idade, porém acometem com maior frequência indivíduos jovens, sendo que a DC apresenta início mais precoce (entre 20 e 30 anos) do que a RCU (entre 30 e 40 anos) ¹¹. Estas doenças, caracterizadas por períodos de atividade e remissão, atingem tipicamente adultos jovens, mas em 20% dos casos o primeiro episódio pode se manifestar ainda na infância ou também surgir em idade mais avançada ^{12,13}. Existe na literatura certa controvérsia quanto ao predomínio do acometimento quanto aos sexos, então se considera equidade na sua distribuição ¹⁴.

Correspondem a um grupo de doenças imunomediadas que afetam o TGI, recidivam frequentemente e são debilitantes, podendo manifestar-se também por sintomas extraintestinais e sistêmicos exigindo tratamentos prolongados, necessitando de hospitalizações e afastamento de suas

atividades. Desta forma, implica-se diretamente no bem-estar dos doentes, afetando diversos domínios da vida entre os quais o físico, o psíquico e o social, além de representar um problema de saúde pública por afetar indivíduos em fase laboral ¹⁵⁻¹⁷.

Por se tratarem de doenças multifatoriais, suas patogêneses não estão completamente esclarecidas, entretanto avanços consideráveis foram feitos nas últimas décadas ^{18,19}. Acredita-se que resultem de uma interação entre fatores genéticos e ambientais, favorecendo assim uma resposta imune descontrolada à microbiota intestinal, ocasionando o dano tecidual. Por isso, a suscetibilidade genética do indivíduo, acompanhada de exposições a fatores do ambiente externo, juntamente com a microbiota intestinal e as respostas imunológicas individuais, por meio da exacerbação da resposta imune, aumento da transmigração leucocitária e diferenciação linfoplasmocitária, estariam envolvidos e integrados na sua etiopatogênese ^{13,18,20-22}. Atualmente, são conhecidos mais de 200 variantes de genes associados às DIIs, no entanto, a genética explica menos de 25% da herdabilidade de DC e RCU ¹³ (Figura 1).



Adaptado de Danese et al.¹⁸

Figura 1. Etiopatogênese das Doenças Inflamatórias Intestinais.

Dados da última década fornecem evidências de um papel mais proeminente do meio ambiente na patogênese das DIIs. Fatores ambientais podem ter influência individual (como a dieta) ou podem modificar o risco de toda a população de uma região (como urbanização, poluição do ar e exposição à luz ultravioleta). Assim, as exposições ambientais externas desde o nascimento podem influenciar o microbioma intestinal, aumentar sua permeabilidade através da membrana e modula as respostas imunológicas, com o aumento das citocinas pró-inflamatórias, que alteram o risco e a história natural da doença ao longo da vida ^{13,23}.

Vedamurthy et al.²² apontam como fatores que aumentam o risco de ambas as DIIs: hipovitaminose, depressão, insônia, uso de anti-inflamatórios não esteroidais e o já citado ambiente urbano. Tabagismo e ter sido submetido

à cirurgia de apendicectomia aumentam o risco de DC e diminui de RCU, e a amamentação diminui o risco de ambas. Assim, o mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco está ligado a microbiota intestinal, à disbiose e a alterações no processo inflamatório, o que corrobora com as possíveis etiologias estudadas.

A RCU e a DC apresentam como sintomas comuns diarreia, secreção mucoide, sangramento retal e dor abdominal. Anemia, perda de peso, febre e astenia estão associados às formas mais graves das doenças. Apesar de comum nas duas apresentações, o sangramento retal, tenesmo e urgência evacuatória são mais comuns na RCU, enquanto a presença de lesões perianais sugere fortemente o diagnóstico de DC ². Estes sintomas acabam gerando implicações psicossociais e causando limitação no estilo de vida dos portadores da doença, com impacto negativo na qualidade de vida dos mesmos ²⁴.

O exame diagnóstico padrão-ouro para DII é a ileocolonoscopia com biópsias. E se tratando de DC, faz-se necessário também uma avaliação do intestino delgado, de preferência pela enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear; caso haja sintomas gastroduodenais, a endoscopia digestiva alta também deve ser realizada ¹⁴.

O tratamento das DIIs tem por objetivo o controle adequado dos sintomas, modificar o curso da doença, alcançar e manter a remissão livre de corticoides, sendo esta definida como a completa cicatrização da mucosa e normalização dos marcadores sanguíneos e fecais ²⁵. Além disso, o tratamento visa buscar a diminuição da possibilidade de uma crise de agudização, da progressão para complicações como hemorragia, perfuração, fístula, estenose

e ocorrência de displasia/câncer, além de diminuir a necessidade de hospitalização e de intervenções cirúrgicas, e consequentemente, melhorar a qualidade de vida do doente ^{8,26-28}.

Nas duas últimas décadas, o tratamento farmacológico das DIIIs sofreu uma grande evolução com o advento da terapia biológica, mudando o curso da doença. No entanto, a heterogeneidade clínica na forma de apresentação da DC e da RCU, torna difícil encontrar-se uma terapia ideal, eficaz para todos os doentes ^{25,29,30}. As principais classes de medicamentos disponíveis atualmente são: aminossalicilatos, antibióticos, corticosteroides, imunossupressores, terapia biológica e pequenas moléculas.

O ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) é indicado nas formas leve e moderada da RCU, sendo que a combinação de terapia oral com tópica é superior à monoterapia, mesmo na pancolite ³¹⁻³³. Na DC, alguns autores até contraindicam o seu uso por afetar negativamente o curso da doença, dificultando ou atrasando o diagnóstico, e aumentando a ocorrência de complicações ^{26,34}.

Os corticosteroides de ação sistêmica são uma opção terapêutica para DC e RCU para induzir a remissão da doença moderada a grave, contudo, não são eficazes como terapia de manutenção, e ainda, estão associados a complicações importantes ^{35,36}. A budesonida é uma alternativa aos demais esteroides em pacientes com DC ileal ou ileocecal por apresentar menor toxicidade ³⁷.

As tiopurinas utilizadas nas DIIIs são azatioprina e 6-mercaptopurina, mas estes medicamentos tem início de ação lento devido suas características farmacodinâmicas, sendo indicadas na manutenção da remissão da doença, ou

em associação com os biológicos. Entre os riscos relacionados com o seu uso, cita-se a chance quatro a cinco vezes maiores de ocorrência de linfoma não-Hodgkin ^{38,39}.

Outros imunossupressores que podem ser utilizados são o metotrexato, geralmente também associado a um biológico, e a ciclosporina, que pode ser utilizada como opção de segunda linha, na falha no tratamento convencional, na retocolite aguda grave. Os antibióticos mais comumente utilizados nas DIIs são a ciprofloxacina e o metronidazol. São indicados principalmente nas exacerbações agudas e na DC com complicações supurativas e na doença perianal, além do tratamento para a bolsite aguda, após cirurgia de reservatório ileal ^{8,40}.

A terapia biológica tornou-se um marco no tratamento das DIIs proporcionando uma mudança na qualidade de vida dos doentes, estando associada à remissão prolongada livre de corticoides e à cicatrização completa da mucosa ⁴¹. O infliximabe (IFX) foi o primeiro agente biológico aprovado para tratamento das DIIs, seguido de adalimumabe (ADA), golimumabe (não disponível no Brasil), e mais recentemente, o certolizumabe pegol (CZP), este último aprovado apenas para DC. São anticorpos anti-TNF- α que atuam nas formas solúveis no plasma e naqueles ligadas ao receptor transmembrana, inibindo as ações pró-inflamatórias do TNF- α . O IFX é um anticorpo quimérico administrado por via endovenosa, enquanto que o ADA é um anticorpo inteiramente humanizado, administrado por via subcutânea. O certolizumabe pegol, constitui um fragmento Fab de um anticorpo monoclonal humanizado ligado ao polietilenoglicol, também de administração subcutânea. Os biológicos são utilizados tanto para a indução como para a manutenção da remissão ^{42,43}.

Entretanto, cerca de 10% a 30% dos doentes com DIIs não respondem a estes medicamentos, possivelmente porque outras vias inflamatórias também estão envolvidas no processo inflamatório. Além disso, outros doentes acabam perdendo a resposta em decorrência da formação de anticorpo antidroga.

Vedolizumabe, já aprovado no Brasil para tratamento de DC e RCU, é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1, que reconhece seletivamente a integrina $\alpha 4\beta 7$, que tem seletividade pelos linfócitos do intestino. Pode ser uma opção para pacientes refratários ao uso de anti-TNF e, ao contrário destes, não apresenta atividade imunossupressora sistêmica ⁴⁴.

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 que bloqueia a subunidade p40 compartilhada pela IL12 e IL23, e inibe a ligação ao seu receptor de superfície de célula T, células *natural killers* (NK) e células apresentadoras de antígenos. Ele reduz a ativação da resposta Th1 e Th17, vias estas fundamentais na patogênese da DC ¹⁷.

Em relação ao tratamento cirúrgico das DIIs, a maioria dos doentes com DC vai necessitar de cirurgia ao longo da vida. Estas não tem intenção curativa, sendo geralmente realizadas apenas para complicações da doença como estenoses, fístulas, abscessos e displasias/câncer, precisando assim ser individualizadas para cada caso ⁸.

No intestino delgado, para o tratamento das estenoses, a preferência é para a realização de plastias intestinais, principalmente em doentes com múltiplos segmentos acometidos ou naqueles com ressecções intestinais prévias, sendo as mais utilizadas Heineke-Mikulicz, indicada para estenoses curtas e Finney, para estenoses mais longas ⁴⁵. No cólon, a conduta é realizar colectomia parcial nas lesões que envolvem menos de um quarto do cólon e

colectomia total, se o acometimento for mais extenso ou se houver envolvimento de dois ou mais segmentos separados. Deve se evitar a confecção de estomas, exceto em casos de fístula retovaginal extensa ou doença perianal com comprometimento esfinteriano ⁴⁶.

Quanto a RCU, a cirurgia está indicada quando a doença intestinal não é mais responsiva ao tratamento medicamentoso disponível ou na ocorrência de complicações como hemorragia maciça ou megacólon tóxico, e na presença de displasia e/ou câncer. Na cirurgia eletiva, geralmente é realizada retocollectomia total com confecção de reservatório ileal e anastomose ileoanal, estando a colectomia total com anastomose ileorretal indicada nos casos em que o reto não esteja acometido. Nas cirurgias de urgência, a melhor opção é a colectomia total com sepultamento do reto e ileostomia terminal ^{47,48}.

1.2. Classificação da Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa

Ao longo do tempo, vários sistemas de avaliação foram desenvolvidos para que os sintomas e suas intensidades, assim como os fenótipos, as avaliações endoscópicas, radiológicas e histológicas pudessem ser considerados no manejo clínico ⁴⁹. Já os sistemas de pontuação endoscópica foram desenvolvidos em testes terapêuticos principalmente para avaliar o prognóstico da doença e analisar a eficácia dos tratamentos. Atualmente, a classificação mais utilizada para descrever a distribuição tanto da DC quanto da RCU, é a de Montreal, que apresenta excelente concordância interobservador.

1.2.1. Classificação da Doença de Crohn

Na classificação de Montreal são considerados como parâmetros a idade da primeira apresentação clínica da doença, a localização do acometimento no TGI e o comportamento clínico da doença ⁵. Esta classificação é importante para correlacionar os fenótipos específicos da doença com possíveis desfechos clínicos e prognósticos para selecionar a melhor abordagem terapêutica e o acompanhamento mais adequado para cada doente ⁵⁰. A classificação de Montreal para DC está sumarizada no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação de Montreal para DC.

Categoria	Características
Idade	A1: ≤ 16 anos A2: 17 - 40 anos A3: > 40 anos
Localização	L1: Íleo terminal, com ou sem envolvimento do ceco L2: Cólons L3: Íleo e cólons L4: Trato gastrointestinal superior (proximalmente ao íleo terminal). Modificador L4: associação com L1, L2 ou L3
Comportamento	B1: não estenosante e não penetrante B2: estenosante B3: penetrante
Modificador “p”	Envolvimento perianal

O Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) avalia a gravidade da doença por meio de oito variáveis objetivas e subjetivas: número de

evacuações na última semana; presença de dor abdominal na última semana; estado geral; número de sinais e sintomas (artralgia/artrite, irite/uveíte, eritema nodoso/pioderma gangrenoso/aftas orais, fissura/fístula/abscesso perianal, outras fístulas, febre); uso de antidiarreico; presença de massa abdominal; déficit de hematócrito; perda de peso ⁵¹. Já o Índice de Harvey-Bradshaw é uma derivação simplificada do IADC ⁵². Ambos os índices têm limitações pela subjetividade da análise com relação à intensidade da dor abdominal e a sensação de bem-estar.

Para a doença perianal, existe o Índice de Atividade da Doença Perianal (IADP), onde são avaliados os seguintes itens: presença de drenagem; dor/restrição das atividades; restrição da atividade sexual; tipo de doença perianal; grau de enduração ⁵³.

Em relação aos índices endoscópicos, os mais utilizados para avaliação da DC são *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) e *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) ^{54,55}, enquanto o escore de Rutgeerts foi elaborado com o objetivo de estimar a recidiva após anastomose ileocólica ⁵⁶.

1.2.2. Classificação da Retocolite Ulcerativa

Quanto a RCU, a classificação de Montreal baseia-se na aparência endoscópica do cólon e na extensão máxima de comprometimento intestinal, observadas durante o exame de colonoscopia ⁵. Tais dados estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação de Montreal para RCU.

Classificação	Características
Extensão	Distal (Proctite e proctossigmoidite) Colite esquerda (Cólon esquerdo e reto) Pancolite (Todo o cólon)
Gravidade	S0: em remissão S1: doença leve S2: doença moderada S3: doença grave

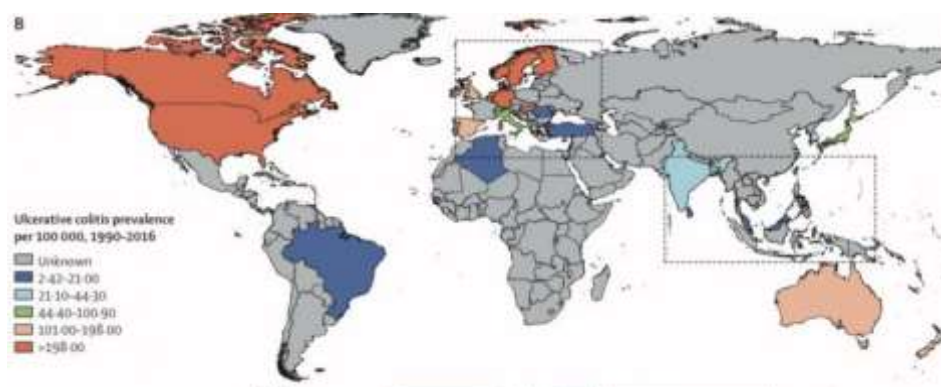
O Índice de Atividade de Truelove e Witts foi a primeira classificação para a RCU, na qual considera-se as seguintes variáveis clínicas e laboratoriais: número de evacuações, presença de sangramento, febre, frequência cardíaca, valor de hemoglobina e da velocidade de hemossedimentação ⁵⁷.

O Escore de Mayo trata-se de um sistema de avaliação da atividade da doença que integra aspectos clínicos e endoscópicos: número de evacuações, sangramento retal, avaliação endoscópica (ausência de doença/remissão, doença leve, moderada e grave) e avaliação global (normal, doença leve, moderada e grave) ⁵⁸. A avaliação endoscópica da RCU também pode ser realizada por meio da *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity* (UCEIS) ⁵⁹.

1.3. Epidemiologia das Doenças Inflamatórias Intestinais

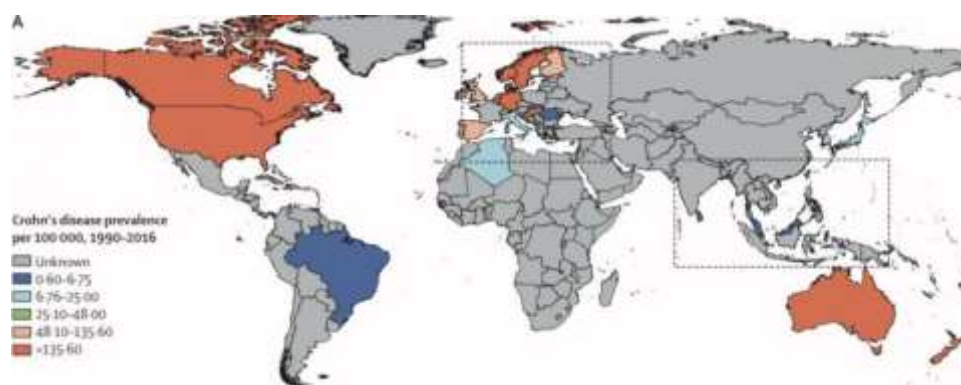
1.3.1. No Mundo

Em meados do século XX, as DIIs eram encontradas principalmente nos países desenvolvidos da América do Norte, Europa e Oceania, observando-se no final daquele século, e principalmente no século XXI, um aumento da incidência em países recém-industrializados da Ásia, América do Sul e África⁶⁰. As maiores taxas de incidência e prevalência são encontradas nos países economicamente mais desenvolvidos, principalmente no norte da Europa, Canadá, Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia⁶¹⁻⁶⁶ (Figuras 1, 2, 3 e 4).



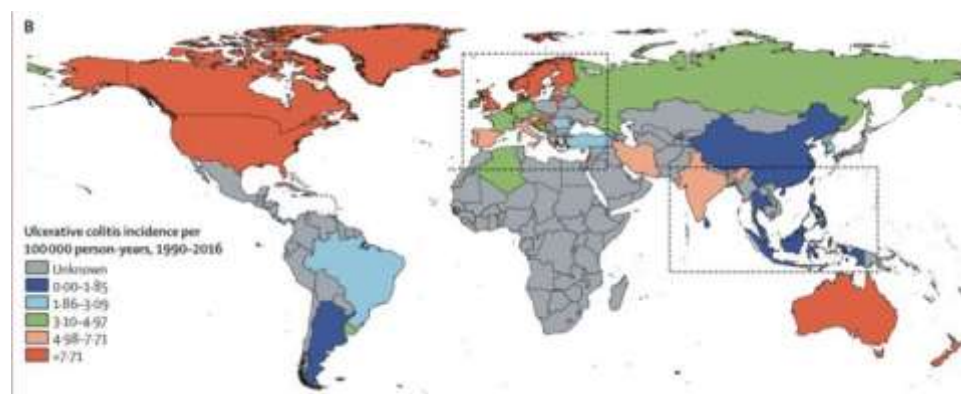
Adaptado de Ng et al.⁶⁰

Figura 2. Prevalência de Retocolite Ulcerativa.



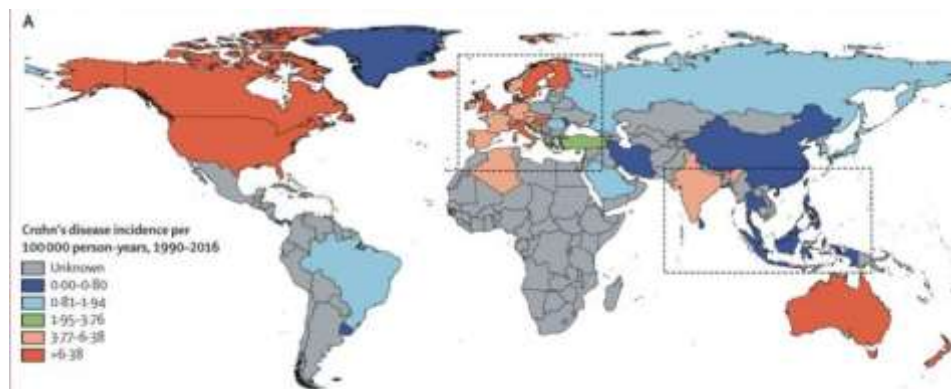
Adaptado de Ng et al.⁶⁰

Figura 3. Prevalência de Doença de Crohn.



Adaptado de Ng et al.⁶⁰

Figura 4. Incidência de Retocolite Ulcerativa.



Adaptado de Ng et al.⁶⁰

Figura 5. Incidência de Doença de Crohn.

A incidência em áreas desenvolvidas, como a Europa Ocidental e os Estados Unidos, tem se apresentado relativamente estável, enquanto estudos epidemiológicos recentes sugerem um aumento significativo na incidência e prevalência das DIIs em regiões recém-industrializadas como Ásia, África e Europa Oriental, locais até então mais incomuns ^{60,64,67}. Esta mudança epidemiológica observada em países recém-industrializados, bem como em populações de imigrantes nos países ocidentais, é comparável aos padrões observados nos países ocidentais desenvolvidos há mais de 50 anos ⁶⁸. E os fatores que tem impactado neste aumento são: maior taxa de urbanização que resultou em uma transformação de comportamentos de estilo de vida, índices mais elevados de tabagismo, ocupações sedentárias e taxas mais baixas de amamentação ^{60,69}.

Ng et al.⁶⁰, em uma revisão sistemática de 2018, envolvendo 119 estudos sobre incidência e 69 sobre prevalência de DIIs, observaram que a maioria dos trabalhos mostrou uma estabilidade ou diminuição na incidência nas áreas mais prevalentes, e que esta permanece elevada. Este estudo

também demonstrou que a incidência tem sido crescente em países da África, Ásia e América do Sul, incluindo o Brasil.

As DIIs estão presentes em todo o mundo de forma bastante heterogênea, com maior frequência em países industrializados, bem como em países em que há a ocidentalização da dieta e estilo de vida, adicionado à migração rural para região urbana ^{60,68}. Pode-se observar estas diferenças ao longo dos anos no Quadro 3.

Quadro 3. Incidência e prevalência da DC e RCU ao longo dos anos.

Doença de Crohn		
	Incidência/100.000	Prevalência/100.000
Europa* (1930 a 2008)	0,3 para 12,7	0,6 para 322
Ásia e Oriente Médio* (1950 a 2008)	0,04 para 5,0	0,88 para 67,9
América do Norte * (1920 a 2004)	0 para 20,2	16,7 para 318,5
Retocolite Ulcerativa		
	Incidência/100.000	Prevalência/100.000
Europa* (1930 a 2008)	0,6 para 24,3	4,9 para 505
Ásia e Oriente Médio * (1950 a 2008)	0,1 para 6,3	4,9 para 168,3
América do Norte * (1920 a 2004)	0 para 19,2	37,5 para 248,6

*Adaptado Molodecky et al.⁶⁸

Nos Estados Unidos, a incidência e prevalência de DIIs em uma coorte de início de base populacional de Olmsted County, Minnesota, foram atualizadas apresentando uma incidência de DC de 6,9 casos por 100.000/pessoas-ano entre 1970 e 1979, aumentando para 9/100.000 pessoas-ano em 1990 a 1999, e 10,7/100.000 pessoas-ano em 2000 a 2010 ⁶⁴.

Em trabalhos mais recentes, a incidência da DC mostrou as seguintes

taxas ao redor do mundo: 1-3/100.000 habitantes no sul da Europa e África do Sul, 7/100.000 habitantes nos Estados Unidos e 14/100.000 habitantes no Canadá ^{4,70}. E na Europa e na América do Norte, a incidência de RCU variou de 0,9 a 24,3 casos novos a cada 100.000 habitantes por ano ⁶².

Uma revisão sistemática de Ng et al.⁶⁰ demonstrou para os Estados Unidos taxas de incidência de DC acima de 6,38 casos novos/100.000 habitantes/ano, e de RCU acima de 7,71 casos novos/100.000 habitantes/ano, com taxas de prevalência acima de 135,6 casos/100.000 habitantes para DC e superiores a 198 casos /100.000 habitantes para RCU. O Canadá está entre os países de maior incidência e prevalência de DC do mundo, o que foi observado em um estudo de Bernstein et al.⁷¹ entre 1998 a 2000, com taxas de 13,4/100.000 pessoas/ano e 233,7/100.000 habitantes, respectivamente.

As DIIs já começam a ter uma maior expressão em países também em desenvolvimento. Em uma região desenvolvida da China, Zeng et al.⁷² observaram taxas de incidência anual para DII, DC e RCU, respectivamente, de 3,14/100.000 habitantes, 2,05/100.000 habitantes e 1,09/100.000 habitantes. Outro estudo epidemiológico, realizado por Yang et al.⁷³, na Coreia do Sul, detectou elevação progressiva das taxas quinquenais de DC e RCU: a incidência anual passou de 0,05 (1986-1990) para 1,34/100.000 habitantes (2001-2005) para DC, e de 0,34 (1986-1990) para 3,08/100.000 habitantes (2001-2005) para RCU. No final do estudo (2005), a prevalência foi de 11,2/100.000 habitantes para DC e 30,9/100.000 habitantes para RCU. Os autores demonstraram que, embora ainda com taxas inferiores às aquelas encontradas nos países europeus e norte-americanos, as DIIs já começam a aumentar progressivamente na Coreia do Sul.

Dados semelhantes também foram obtidos por Wei et al.⁷⁴ em um estudo realizado no ano de 2013 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 0,19/100.000 habitantes para 0,24/100.000 habitantes e a prevalência passou de 0,19/100.000 para 1,78/100.000 habitantes; para a RCU, a incidência anual passou de 0,61/100.000 habitantes para 0,94/100.000 habitantes e a prevalência passou de 0,61/100.000 habitantes para 7,62/100.000 habitantes.

Em um estudo epidemiológico multicêntrico de DC e RCU da Ásia-Pacífico, a incidência combinada de DIs na Ásia foi de 1,4 casos por 100.000 habitantes-ano, e com tendência a aumento. Nesta coorte, a maior incidência de DI foi na Índia, com 9,3 casos por 100.000 pessoas-ano, enquanto a incidência na China variou de 0,5 a 3,14 por 100.000 pessoas-ano para DIs, e de 0,05 a 1,09 por 100.000 pessoas-ano para DC ⁷⁵.

1.3.2. Na América do Sul

No continente sul-americano, a DC e a RCU também são problemas em expansão. O aumento do número de pacientes com DIs na América do Sul parece refletir a recente mudança epidemiológica observada em outras nações em desenvolvimento como na África, Ásia e Europa Oriental. Embora a incidência e a prevalência de DIs ainda permaneçam mais baixas do que em nações desenvolvidas como da América do Norte, Austrália e Reino Unido, os dados obtidos nas regiões estudadas no Brasil, Argentina, Colômbia e Uruguai demonstram uma carga de doença significativamente maior em comparação

com os países asiáticos como China Continental, Hong Kong, Indonésia, Malásia, Cingapura, Sri Lanka e Tailândia ⁶⁸.

Selvaratnan et al.⁷⁶, em 2019, em uma revisão sistemática envolvendo seis estudos (três do Brasil, um da Argentina, um da Colômbia e um outro do Uruguai) descreveram a incidência de DIIs na América do Sul. Todos os trabalhos demonstraram uma frequência significativamente maior de RCU em comparação com DC na população sul-americana. Uma predominância feminina, não estatisticamente significativa, tanto para RCU como para DC foi demonstrada na maioria destes estudos. Também se observou uma predominância de DC do cólon e da RCU pancolônica. Este achado pode estar associado a diferenças em polimorfismos genéticos ou exposições ambientais, no entanto, há o potencial de confusão devido a problemas como notificação da doença que também precisa ser considerado, pois a DC de cólon e a RCU pancolônica são geralmente mais sintomáticas e, portanto, mais prováveis de serem relatadas em comparação com o DC envolvendo o intestino delgado ou RCU mais localizada, que é propensa a subnotificação ou diagnóstico incorreto, particularmente, em regiões mais desfavorecidas.

Buenavida et al.⁶¹, estudando cinco áreas geográficas do Uruguai entre 2007 e 2008, também demonstraram ser a DC menos frequente que a RCU com incidências, respectivamente, de 0,74 e 4,26 por 100.000 habitantes por ano. E em um estudo colombiano, realizado em Cartagena, as prevalências de RCU e DC foram, respectivamente, de 22 e 7 por 100.000 habitantes ⁷⁷.

No geral, observa-se um aumento da incidência em muitos países em desenvolvimento, assim como o adequado tratamento tem impactado em maior expectativa de vida dos indivíduos com DIIs. Isto justifica o aumento da

prevalência mundial, mesmo com alguns países ocidentais desenvolvidos apresentando uma queda discreta no registro de casos novos. Como se tratam de distúrbios crônicos, com alta taxa de morbidade e mortalidade baixa, a prevalência crescente é justificada por aumento do número de diagnósticos e elevação da perspectiva de vida dos doentes afetados ⁶⁸.

Os dados epidemiológicos publicados, muitas vezes, não são fidedignos ao mensurar a real dimensão do problema, devido a grande heterogeneidade das características das DIs, a falta de acesso e disponibilidade de métodos diagnósticos, a experiência dos profissionais envolvidos e o sistema de informações e notificações de doenças nas diversas regiões do mundo ⁷¹.

1.3.3. No Brasil

Apesar dos dados na literatura mundial que conseguem expressar o panorama atual da doença, ainda existem poucos estudos populacionais, principalmente nos países nos quais a doença é considerada emergente, como no Brasil ⁶⁰. Uma das justificativas para tal fato é a falta de vigilância médica, registros e banco de dados confiáveis e unificados. Outro fator citado é a desorganização do sistema de saúde em países com dimensões continentais e problemas econômicos associados, o que dificulta registros adequados ⁶⁹.

No Brasil, além dos dados da incidência e prevalência de DC e RCU serem escassos, outros fatores que contribuem para isso é o fato das DIs não serem uma doença de notificação obrigatória e faltam registros de pacientes do serviço privado ¹⁷. Existem publicados cinco estudos brasileiros que enfocam ambas as DIs, sendo três no estado de São Paulo ^{70,78,79}, um no Piauí ⁸⁰ e

outro no Espírito Santo ⁸¹, abrangendo como período de análise os anos de 1986 a 2015.

Todos estes estudos foram retrospectivos, havendo variabilidade quanto à gravidade dos pacientes inclusos, bem como o local de coleta de dados, abrangência da mesma, tipo de banco de dados utilizados e forma de acesso ao sistema de saúde, se público ou privado. Apesar destes estudos não serem comparáveis devido a questões metodológicas distintas, percebe-se uma variabilidade na taxa de incidência de DC de 3,5 a 6,14/100.000 habitantes e de RCU de 2,4 a 7,16/100.000 habitantes, sendo estes últimos números maiores obtidos em trabalhos mais recentes, demonstrando um aumento cronológico da incidência ^{70,78,80,81}.

Victoria et al.⁷⁸, em 2009, conduziram um estudo retrospectivo baseado em registro de prontuários médicos hospitalares de 115 pacientes para investigar a incidência e prevalência de RCU e DC em uma região específica na zona centro-oeste do estado de São Paulo, na região de Presidente Prudente. Este estudo foi conduzido por um período de 20 anos (1986-2005) para comparar as mudanças ao longo do tempo. Observou-se que a incidência e a prevalência de RCU e DC aumentaram durante este período. A prevalência de RCU aumentou de 0,99 para 15/100.000 habitantes e a de DC de 0,24 para 5,7/100.000 habitantes; a incidência anual de RCU subiu de 0,74 para 4,5/100.000 habitantes e a de DC de 0,24 para 3,5/100.000 habitantes. Observou-se ainda uma incidência maior de DII em moradores de zona urbana.

O aumento da incidência e prevalência de DII no Brasil também foi observado em um estudo retrospectivo de 21 anos (1988 a 2012), realizado em Teresina, conduzido por Parente et al.⁸⁰ em 2015, que incluiu um total de 252

pacientes com DII (152 DC e 100 RCU). Para este centro de referência de DIIs são encaminhados os doentes provenientes da rede pública de todo o estado do Piauí. Eles demonstraram um aumento na prevalência combinada de DII (1,2 para 21 por 100.000 habitantes) e na incidência anual de DII (1,0 para 8,0 por 100.000 habitantes). Neste estudo, a localização mais comum da DC foi no cólon com um predomínio do comportamento não estenosante e não fistulizante, e apenas 25% dos doentes apresentaram doença perianal. Na RCU, a localização mais frequente foi colite distal.

Em outro estudo retrospectivo mais recente, realizado entre 2012 e 2014, foi utilizada como base de dados os registros médicos do Ministério da Saúde para acesso a medicamentos de alto custo. Foram analisados 1.484 pacientes, de todo estado do Espírito Santo, demonstrando: incidência anual de RCU de 5,3 e prevalência de 24,1/100.000 habitantes; incidência de DC anual de 2,4 e prevalência de 14.1/100.000 habitantes ⁸¹.

No estudo de caso-controle, conduzido por Salgado et al.⁸² e publicado em 2017, em um centro de referência terciário no estado no Rio de Janeiro envolvendo 145 doentes ambulatoriais com DC e 163 controles, buscou-se identificar fatores de risco ambientais associados ao desenvolvimento desta doença. Na análise univariada, as variáveis preditivas para DC incluíram gênero masculino (*Odds ratio* (OR)= 2,09, p= 0,003), idade abaixo de 40 anos (OR= 2,71, p < 0,001), raça branca (OR= 2,32, p= 0,002), família pequena na infância (OR= 2,34, p< 0,006) e na idade adulta (OR= 3,02, p= 0,002), exposição a patógenos entéricos (OR= 2,23, p= 0,001) e história de tabagismo (OR= 2,83, p= 0,002).

Torres et al.⁷⁹, em 2010, realizaram um estudo específico com a DC no

município de São José do Rio Preto, São Paulo, avaliando prontuários de 90 pacientes do ambulatório de DIIs, do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Na casuística, 54% eram homens, a média de idade foi de 33 anos e o acompanhamento médio de 5,5 anos. Dezesesseis por cento apresentavam manifestações extraintestinais da doença, 2% tinha história familiar positiva de DII e 17% eram tabagistas ou ex-tabagistas. As mulheres apresentaram um maior envolvimento ileocolônico da doença do que os homens.

Gasparini et al.⁷⁰, analisaram os dados do programa de fornecimento gratuito de medicamentos do Estado de São Paulo, entre os anos de 2012 e 2015. Neste estudo, foram avaliados 22.638 pacientes com diagnóstico de DII, sendo observada uma prevalência de 52,6/100.000 habitantes e uma incidência de 13,31/100.000 habitantes/ano. A incidência de DC foi de 5,48/100.000 habitantes/ano e a de RCU, 8/100.000 habitantes/ano, respectivamente. Houve um predomínio de pacientes com RCU (12.187 - 53,8%); a média de idade foi de 45,5 anos, e houve um predomínio do sexo feminino, com 59,7%.

Considerando os dados expostos, que demonstram aumento de incidência e prevalência das DIIs no Brasil e no mundo, verifica-se que a DII trata-se de um problema de saúde pública, por apresentar cronicidade, associado à alta morbidade e altos custos de tratamento. Desta forma, delimitar o perfil destes doentes é necessário para o planejamento dos programas de saúde e justifica o crescente interesse pelo tema, com necessidade de novas pesquisas para elucidar pontos ainda não explorados ou esclarecidos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o perfil epidemiológico e as características clínicas dos pacientes com doença inflamatória intestinal, acompanhadas em um serviço de referência.

2.2. Objetivos Específicos

- Classificar os fenótipos dos doentes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa, segundo a classificação de Montreal.
- Identificar os principais tipos de tratamentos (medicamentoso e cirúrgico) realizados nestes pacientes.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. População de Estudo

A população do estudo foi constituída por pacientes que estiveram em consulta no ambulatório de DII “Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes” do Centro de Diagnóstico de Doenças do Aparelho Digestivo (GASTROCENTRO), da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), atendidos entre janeiro de 1991 a dezembro de 2019.

O ambulatório do GASTROCENTRO-Unicamp é referência em DII, atendendo principalmente doentes provenientes das cidades pertencentes ao 7º Departamento Regional de Saúde (DRS), que abrange 43 municípios da região de Campinas, São Paulo, Brasil. A população desta região foi estimada em 4.008.065 habitantes, segundo censo de 2010 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2020).

3.1.1. Critérios de Inclusão

Pacientes que tiveram diagnóstico confirmado de DII por meio de exames clínicos, endoscópicos, radiológicos ou histopatológico, seja RCU, DC ou CI.

3.1.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo doentes com outros tipos de colites, com idade inferior a 18 anos e aqueles que perderam o seguimento, além dos pacientes que morreram. Durante este período, ocorreram 28 óbitos, sendo 14

relacionadas diretamente à DII (complicações da doença ou complicações pós-operatórias) e os demais, de causas não relacionadas.

3.1.3. Casuística

A casuística final constou de 625 pacientes com diagnóstico confirmado de DII por meio de exames clínicos, endoscópicos, radiológicos e histopatológicos, maiores de 18 anos, e que continuam em acompanhamento ambulatorial.

3.1.4. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, com parecer registrado sob nº 3.265.851 (CAAE: 02165318.2.0000.5404), sendo realizado de acordo com a Declaração de Helsinki (Apêndice 1). E os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2).

3.2. Método

As informações foram coletadas no banco de dados do Ambulatório de DII, do GASTROCENTRO-Unicamp (fichas de atendimento e cadastro eletrônico no sistema ProntMed), e complementadas se necessário, nos prontuários médicos físicos ou digitalizados e no sistema eletrônico AGHuse, do Hospital de Clínicas da Unicamp.

As variáveis coletadas e analisadas foram:

- Sociodemográficas: idade, sexo, cidade de origem, se pertenciam ao DRS de Campinas ou se eram de outra região ou outro Estado.
- Clínicas: tempo de aparecimento dos primeiros sintomas até o diagnóstico, presença de MEIs, classificação da doença (Classificação de Montreal), antecedente pessoal de tabagismo e histórico familiar de DII.
- Tratamento: quais os medicamentos utilizados, os tipos de cirurgias realizadas no serviço.

3.3. Análise Estatística

Os dados foram coletados nos arquivos mencionados e planilhados em banco de dados do Excel, com dupla validação das informações. O tratamento estatístico foi realizado com o auxílio do programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences* versão 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2018) para Windows. A apresentação dos resultados ocorreu por meio da estatística descritiva, utilizando-se distribuições absoluta e relativa (n - %), bem como, pelas medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio padrão, amplitude e amplitude interquartílica), com o estudo da simetria das distribuições por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

4. RESULTADOS

A população de estudo foi de 1.217 pacientes. Destes, 574 foram excluídos por perda de seguimento, quatro por idade inferior a 18 anos e 28 por óbito, dos quais 14 foram relacionadas diretamente à DII. Portanto, a casuística final constou de 625 doentes, conforme demonstra a Figura 6.

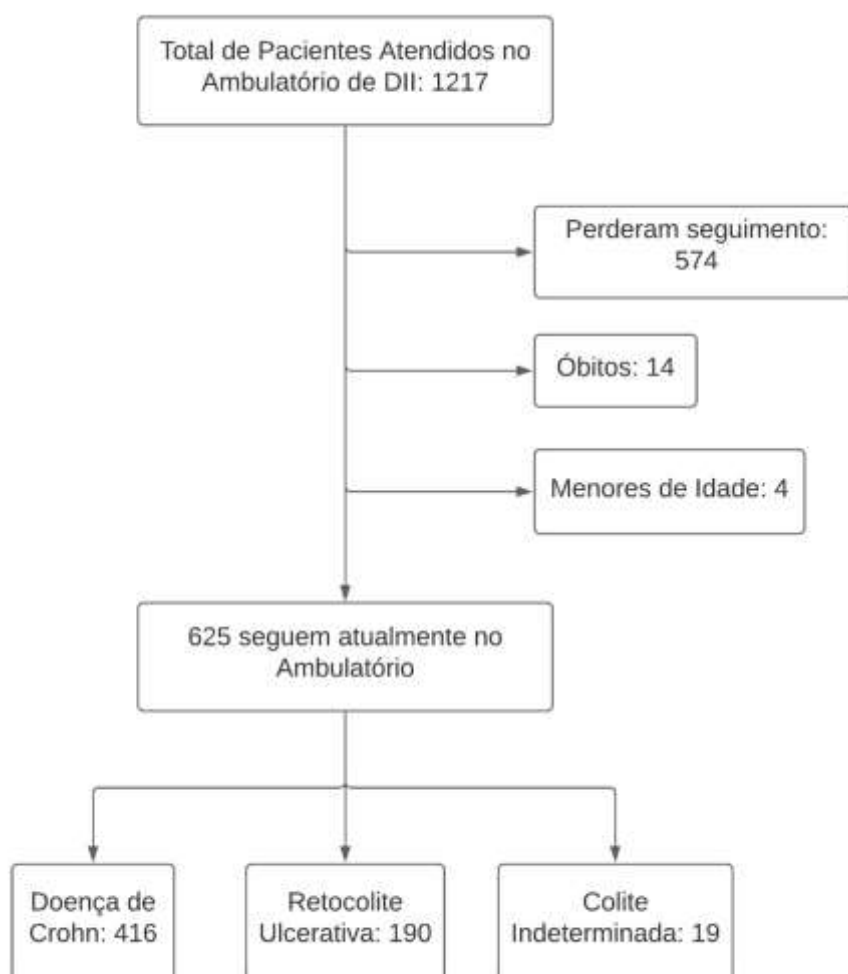


Figura 6. População incluída no estudo.

Dos 625 pacientes do estudo, 416 (66,6%) foram diagnosticados com DC, 190 (30,4%) com RCU e 19 (3,0%) com CI (Figura 7).

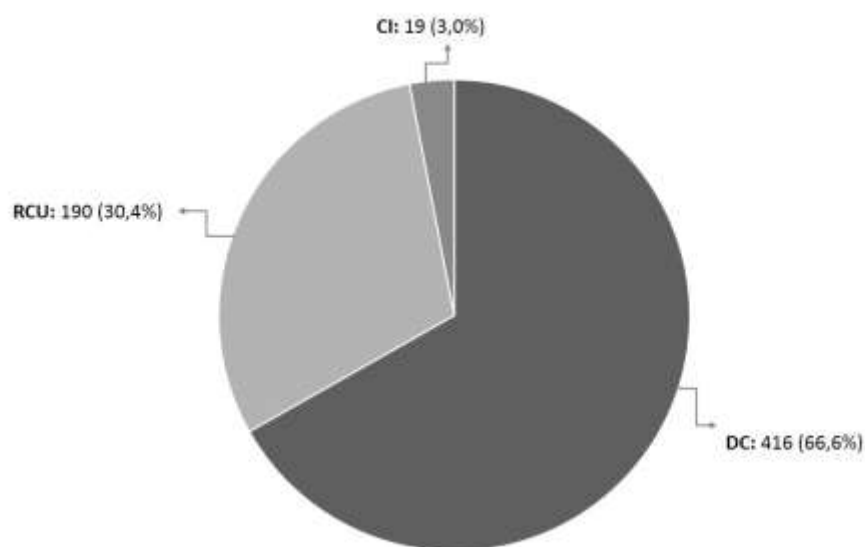


Figura 7. Número total de pacientes com DC, RCU e CI.

Observou-se um aumento de casos novos, principalmente nas duas últimas décadas (Figura 8). No período de 2005 a 2009 houve o maior número de diagnóstico de DC, e entre 2010 e 2014, de RCU. (Figuras 9 e 10). O leve declínio nos últimos cinco anos se deve principalmente a restrição do número de agendamento no ambulatório de DIIs devido à falta de horário e equipe para atendimento, além da dificuldade de operar os pacientes com necessidade de cirurgia, uma vez que a demanda do Serviço de Coloproctologia envolve outras doenças de tratamento cirúrgico, principalmente as neoplasias.

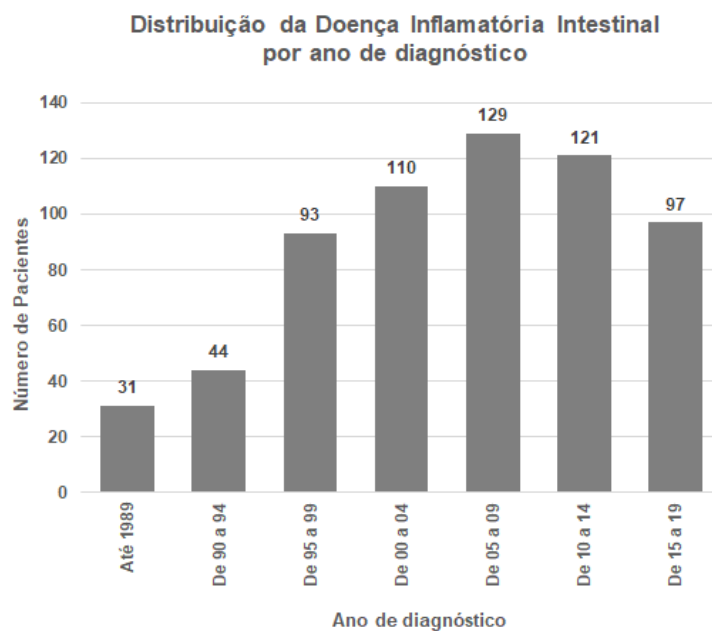


Figura 8. Casos novos atendidos de DIIs, no ambulatório do GASTROCENTRO - Unicamp, de 1991 a 2019.

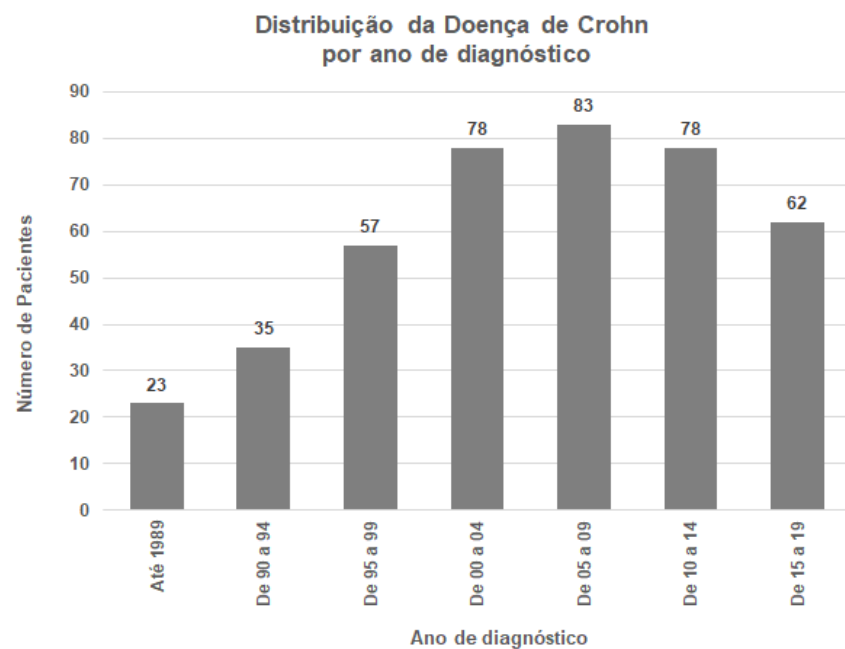


Figura 9. Casos novos atendidos de DC, no ambulatório do GASTROCENTRO - Unicamp, de 1991 a 2019.

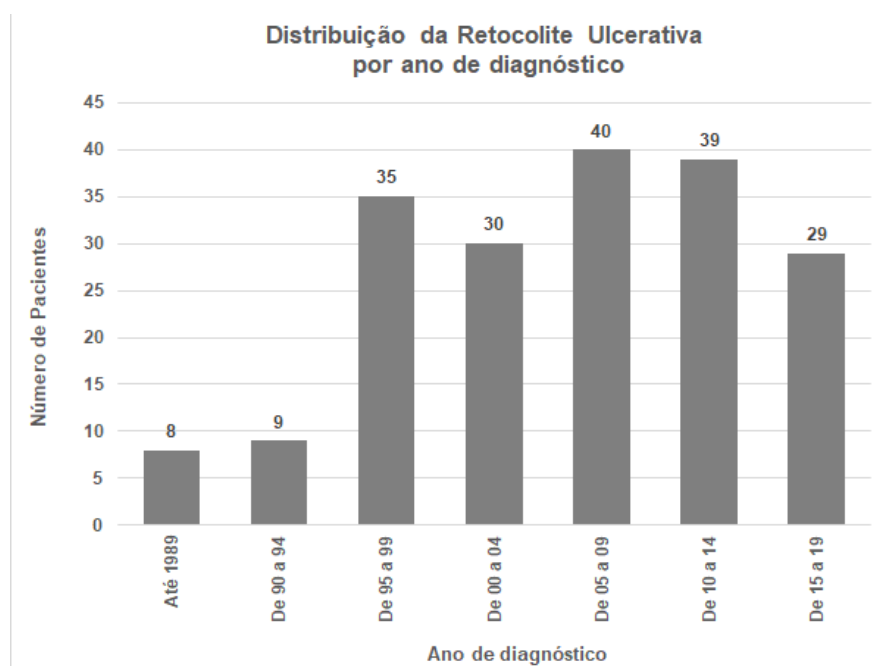


Figura 10. Casos novos atendidos de RCU, no ambulatório do GASTROCENTRO - Unicamp, de 1991 a 2019.

4.1. Variáveis Sociodemográficas

4.1.1. Sexo e Idade

As médias de idade e a mediana para DC, RCU e CI foram respectivamente: 44,98 anos (DP=14,32) e 44 anos; 50,35 anos (DP=15,55) e 52 anos; 45,16 anos (DP=17,04) e 39 anos (Tabela 1).

4.1.2. Antecedentes Pessoais e Familiares

A maioria dos doentes não tinha história familiar de DII, sendo que entre aqueles que conseguimos esta informação para a DC (362 doentes), apenas 38 referiram; dos 161 com RCU, 17 referiram; e dos 15 com CI, apenas dois

doentes. Informações referentes ao tabagismo foram obtidas em menos da metade dos pacientes. Aproximadamente 1/3 dos doentes com DC eram tabagistas ou ex-tabagistas, e na RCU a ocorrência de tabagismo foi de aproximadamente 25% (Tabela 1).

Tabela 1. Dados gerais e Antecedentes pessoais e familiares.

Aspectos gerais	Tipo de doença: n (%)		
	DC: n=416 (66,6%)	RCUI: n=190 (30,4%)	CI: n=19 (3,0%)
Sexo (%)			
Feminino	196 (47,1)	100 (52,6)	13 (68,4)
Masculino	220 (52,9)	90 (47,4)	06 (31,6)
Idade (anos)			
Mediana (mínima e máxima)	44,00 (7- 73)	52,00 (10 -78)	39,00 (14- 73)
Antecedentes familiares (%)			
Não	324 (77,9)	144 (75,8)	13 (68,4)
Sim	38 (9,1)	17 (8,9)	02 (10,5)
Não informado	54 (13,0)	29 (15,3)	04 (21,1)
Tabagismo (%)			
Não	151 (36,3)	63 (33,2)	7 (36,84)
Sim	23 (5,5)	09 (4,7)	-
Ex-tabagista	29 (7,0)	07 (3,7)	-
Não informado	213 (51,2)	111 (58,4)	12 (63,16)

4.1.3. Idade ao Diagnóstico

A idade dos pacientes ao diagnóstico da DII variou de sete a 78 anos, média de 31,6 anos (DP=13,219), sendo que a faixa etária que mais se destacou foi entre 20 e 24 anos (22,9%), considerando todas as DIIs (Figura 11).

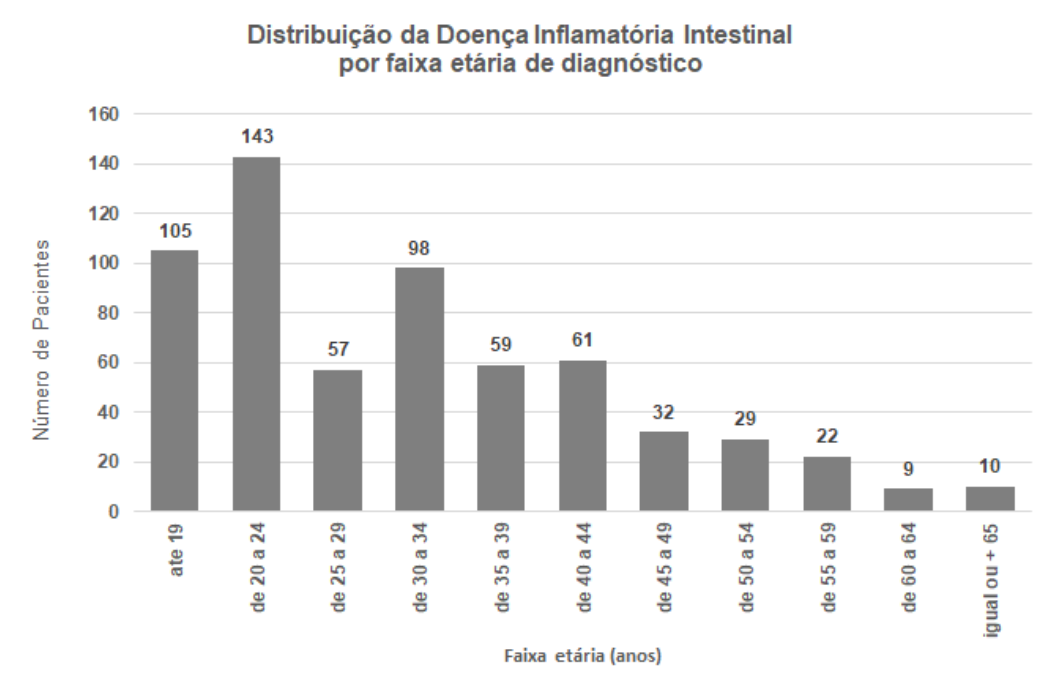


Figura 11. Distribuição dos pacientes com DIIs, de acordo com a idade ao diagnóstico.

Para a DC, a média de idade foi de 29,6 anos (DP=12,053), variando de sete a 73 anos. Verificou-se que 104 (25,0%) dos doentes também tiveram seu diagnóstico entre os 20 e 24 anos (Figura 12).

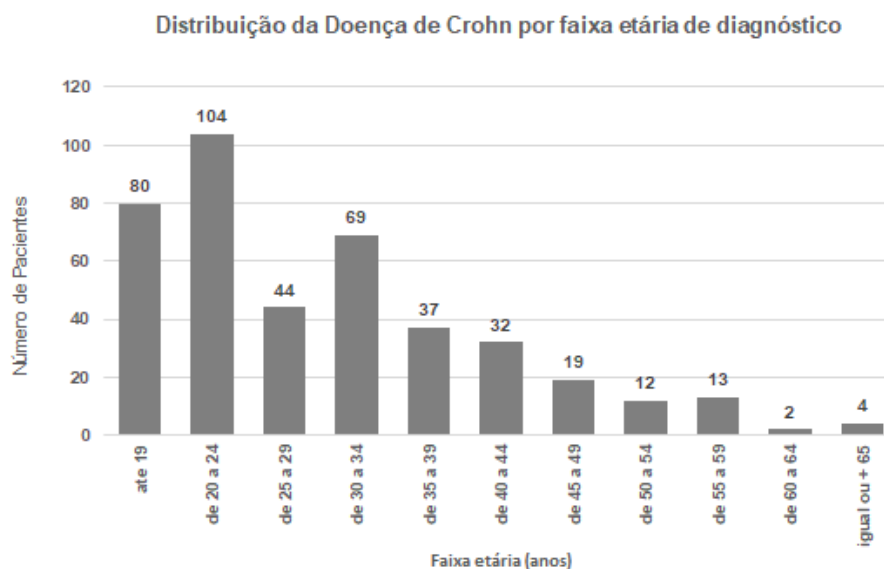


Figura 12. Distribuição dos pacientes com DC, de acordo com a idade ao diagnóstico.

O mesmo se verificou para RCU, sendo a média de idade de 35,8 anos (DP=14,277), variando de dez a 78 anos (Figura 13).

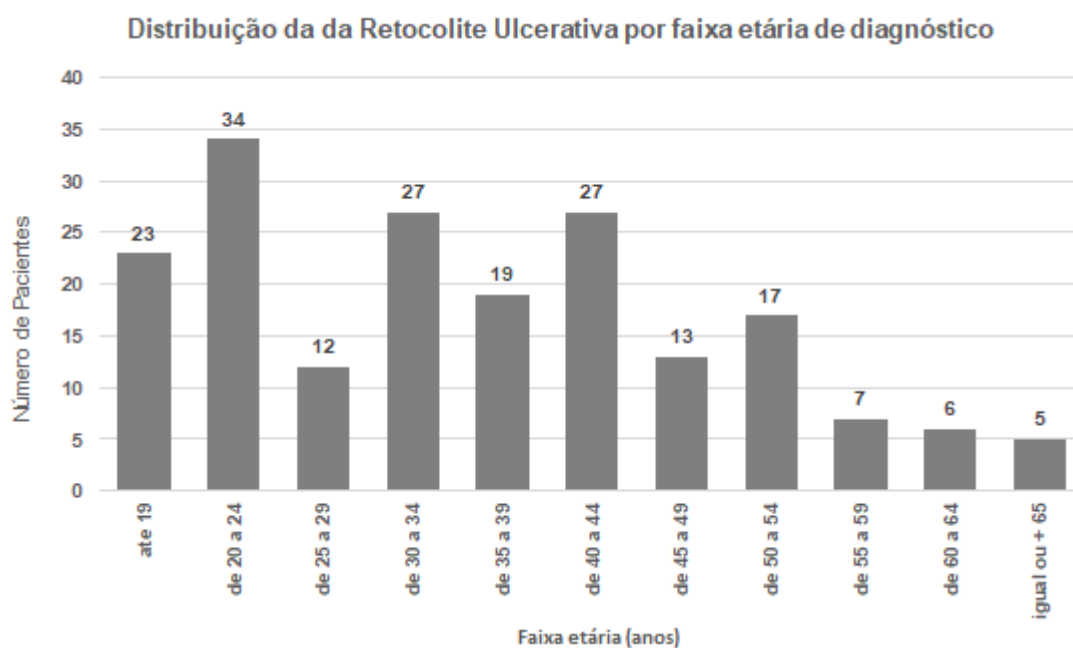


Figura 13. Distribuição dos pacientes com RCU, de acordo com a idade ao diagnóstico.

4.1.4. Cidade de Origem

O ambulatório do GASTROCENTRO-Unicamp é referência em DII para o 7º DRS, que abrange 43 municípios da grande Campinas, no estado de São Paulo, Brasil (Figura 14). A população desta região constou de 4.008.065 habitantes, segundo último censo de 2010 (IBGE, 2020). A prevalência de DII no 7º DRS foi de 15,593 casos/100.000 habitantes, sendo para DC de 10,379/100.000 habitantes e para RCU de 4,74/100.000 habitantes.



Figura 14. Mapa do estado de São Paulo representando os DRSs, com o 7º em destaque.

A Tabela 2 demonstra todas as cidades que correspondem a 7º DRS e o número de pacientes com DII atendidos, de RCU e DC, assim como sua população, de acordo com o último censo.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes por cidade de origem (DRS-7) e sua população.

Nome da cidade	Número de pacientes com DII	Número de pacientes com RCU	Número de pacientes com DC	População pelo IBGE
Águas de Lindóia	4	0	2	17.266
Americana	11	6	5	210.638
Amparo	2	1	1	65.829
Artur Nogueira	5	1	4	44.177
Atibaia	1	0	1	126.603
Bom Jesus dos Perdões	0	0	0	19.708
Bragança Paulista	6	1	5	146.744
Cabreúva	0	0	0	41.604
Campinas	195	65	122	1.080.113
Campo Limpo Paulista	3	1	2	74.074
Cosmópolis	9	4	3	58.827
Holambra	2	1	1	11.299
Hortolândia	32	11	20	192.692
Indaiatuba	21	6	15	201.619
Itatiba	6	0	5	101.471
Itupeva	3	0	1	44.859
Jaguariúna	9	5	4	44.313
Jarinu	0	0	0	23.847
Joanópolis	1	0	1	11.768
Jundiaí	5	1	4	370.126
Lindóia	0	0	0	6.712
Louveira	3	0	3	37.125
Monte Alegre do Sul	0	0	0	7.152
Monte Mor	6	2	4	48.949
Morungaba	3	0	2	11.769
Nazaré Paulista	1	0	1	16.414
Nova Odessa	4	2	2	51.242
Paulínia	8	3	5	82.146
Pedra Bela	0	0	0	5.780
Pedreira	3	1	2	41.558
Pinhalzinho	0	0	0	13.105
Piracaia	0	0	0	25.116
Santa Bárbara D'oeste	19	2	17	180.009
Santo Antônio da Posse	2	0	2	20.650
Serra Negra	3	1	2	26.387
Socorro	1	0	1	36.686
Sumaré	52	18	34	241.311
Tuiuti	0	0	0	5.930
Valinhos	7	2	4	106.793
Vargem	0	0	0	8.801
Várzea Paulista	2	0	2	107.089
Vinhedo	8	5	3	63.611

Embora a maior parte dos pacientes seja oriunda do 7º DRS (443 doentes), outros são provenientes de regiões mais distantes, e mesmo de outros estados, principalmente as cidades do sul de Minas Gerais (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes pelos DRSs de São Paulo e de outros estados.

Número dos DRS / Outros Estados	Nome das DRS / Outros Estados	Número de pacientes
1	Grande São Paulo	6
2	Araçatuba	2
3	Araraquara	2
6	Bauru	2
7	Campinas	443
8	Franca	1
9	Marília	2
10	Piracicaba	56
14	São José da Boa Vista	45
15	São José do Rio Preto	1
16	Sorocaba	26
17	Taubaté	3
DF	Distrito Federal	1
MA	Maranhão	1
MG	Minas Gerais	31
PR	Paraná	1

4.2. Manifestações Extraintestinais da Doença

Em relação às MEIs das DIIs, estas foram observadas em 219 dos pacientes. As mais frequentes foram as reumatológicas, representadas pela artrites/artralgias e espondite anquilosante, vindo a seguir, as manifestações dermatológicas e as oftalmológicas. Colangite esclerosante primária (CEP) ocorreu em dez doentes, sendo seis com RCU e quatro com DC (Tabela 4).

Tabela 4. Manifestações extraintestinais de DC e RCU.

Manifestações extraintestinais (MEIs)	Tipo de doença:	
	DC: n= 152	RCU: n= 63
Artrite/artralgias	110	39
Espondilite anquilosante	15	07
CEP	04	06
Dermatológicas	22	11
Oftalmológicas	07	07
Outras	08	02
Total de MEI	166	72

4.3. Classificação de Montreal

4.3.1. Doença de Crohn

Verificou-se que houve maior frequência de doentes A2 (72,8%), com distribuição semelhante entre os sexos. Destacaram-se a localização L3 (34,4%) e o comportamento B1 (46,9%). Quase metade dos pacientes (44,5%) apresentava associação com doença perianal. Os aspectos clínicos, endoscópicos e de imagem dos doentes, de acordo com a classificação de Montreal para a DC estão demonstrados na Tabela 5.

Tabela 5. Classificação de Montreal para DC.

Características	Total de pacientes n= 416	Sexo	
		Feminino n= 196 (47,1%)	Masculino n= 220 (52,9%)
Idade ao diagnóstico (A)			
A1: ≤ 16 anos	45 (10,8)	17 (8,7)	28 (12,7)
A2: 17 - 40 anos	303 (72,8)	146 (74,5)	157 (71,4)
A3: > 40 anos	68 (16,4)	33 (16,8)	35 (15,9)
Localização da doença (L)			
L1: íleo terminal	139 (33,4)	59 (30,1)	80 (36,4)
L2: colônica	131 (31,5)	65 (33,2)	66 (30,0)
L3: ileocolônica	143 (34,4)	71 (36,2)	72 (32,7)
L4: TGI superior	03 (0,7)	01 (0,5)	02 (0,9)
Comportamento da doença (B)			
B1: inflamatória	195 (46,9)	90 (45,9)	105 (47,7)
B2: estenosante	99 (23,8)	49 (25,0)	50 (22,7)
B3: penetrante	122 (29,3)	57 (29,1)	65 (29,6)
Envolvimento Perineal			
Sim	185 (44,5)	90 (45,9)	95 (43,2)
Não	231 (55,5)	106 (54,1)	125 (56,8)

4.3.2. Retocolite Ulcerativa

Em relação à RCU, a forma predominante foi E2 (colite esquerda), vindo logo a seguir E3 (pancolite), respectivamente com 50,5% e 45,8%; em relação à gravidade da doença, a maioria dos pacientes se encontrava em remissão (87,9%). As faixas etárias para a idade à época do diagnóstico (A) foram acrescentadas em analogia à classificação de Montreal para DC, com maior frequência de A2, correspondendo a 56,8% (Tabela 6).

Tabela 6. Classificação de Montreal para RCU.

Características	Total de pacientes n= 190	Sexo	
		Feminino n= 100 (52,6%)	Masculino n= 90 (47,4%)
Idade ao diagnóstico			
A1: ≤16 anos	11 (5,8)	06 (6,0)	05 (5,6)
A2: 17-40 anos	108 (56,8)	50 (50,0)	58 (64,4)
A3: >40 anos	69 (36,3)	44 (44,0)	25 (27,8)
Sem informação idade	02 (1,1)	0	02 (2,2)
Extensão da doença (E)			
E1: proctite	07 (3,7)	03 (3,0)	04 (4,4)
E2: colite esquerda	96 (50,5)	55 (55,0)	41 (45,6)
E3: pancolite	87 (45,8)	42 (42,0)	45 (50,0)
Gravidade (S)			
S0: remissão	167 (87,9)	91 (91,0)	76 (84,5)
S1: leve	18 (9,5)	07 (7,0)	11 (12,2)
S2: moderado	04 (2,1)	01 (1,0)	03 (3,3)
S3: intenso	01 (0,5)	01 (1,0)	0

* A classificação original não contempla a idade. Foi colocada em analogia à DC.

4.4. Tempo entre Início dos Sintomas e Diagnóstico

Foi possível constatar em 547 prontuários médicos o tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico da DII. Destes, cinco pacientes demoraram mais de 20 anos para receber o diagnóstico correto, sendo diagnosticados com DC, com idades entre 40 e 50 anos. Observou-se que 29 doentes (5,3%) tiveram os diagnósticos entre dez e 20 anos; 67 (12,2%) entre cinco e dez anos; 123 (22,5%) entre dois e cinco anos e 323 (59,1%) com menos de dois anos de início dos sintomas (Tabela 7).

Tabela 7. Tempo decorrido entre sintomas e diagnóstico.

Características	Total n= 547	Tipo de doença	
		DC (n= 348)	RCU (n= 181)
Tempo entre sintomas e diagnóstico			
< 2 anos	323 (59,1%)	206 (59,2%)	107 (59,1%)
2-5 anos	123 (22,5%)	78 (22,4%)	39 (21,6%)
5-10 anos	67 (12,2%)	45 (12,9%)	21 (11,6%)
10-20 anos	29 (5,3%)	16 (4,6%)	12 (6,6%)
> 20 anos	05 (0,9%)	03 (0,9%)	02 (1,1%)

4.5. Tratamento

4.5.1. Tratamento Farmacológico

Em relação ao uso de medicamentos, 85,4% dos pacientes faziam uso de alguma terapia farmacológica. Destacaram-se os biológicos e as tiopurinas para DC e os aminossalicilatos para RCU (Tabela 8). Dos doentes que estão utilizando biológicos atualmente, 55,3% (187) estão em uso de terapia combinada associada com imunossupressor, sendo 157 doentes com DC e 30 com RCU. Dos medicamentos previamente utilizados, os mais frequentes foram os aminossalicilatos, utilizados por 72,5% dos doentes em algum momento. Chama a atenção também que 4,1% dos doentes fizeram uso de mais de um biológico (Tabela 8).

Tabela 8. Tratamento farmacológico.

Características	Total n= 625	Tipo de doença	
		DC: n=416	RCU: n=190
Medicamentos atuais			
Não	91 (14,6)	65 (15,6)	22 (11,6)
Sim	534 (85,4)	351 (84,4)	168 (88,4)
Medicamentos atuais			
Aminossalicilatos	149	38	106
Tiopurinas	284	217	59
Metotrexato	16	13	03
Biológicos*	338	265	66
Medicamentos prévios			
Aminossalicilatos	454	280	162
Tiopurinas	327	245	70
Metotrexato	32	29	03
Biológicos	205	169	31
Mais de um biológico	26	20	06

* A terapia combinada, com imunossupressor e biológico, esteve presente em 157 dos pacientes com DC e em 30 com RCU.

4.5.2. Tratamento Cirúrgico

Outra variável analisada foi a necessidade da realização de procedimentos cirúrgicos, tanto para pacientes com DC quanto com RCU. O número de cirurgias realizadas, em outras localidades e no serviço, está demonstrado na Figura 14.

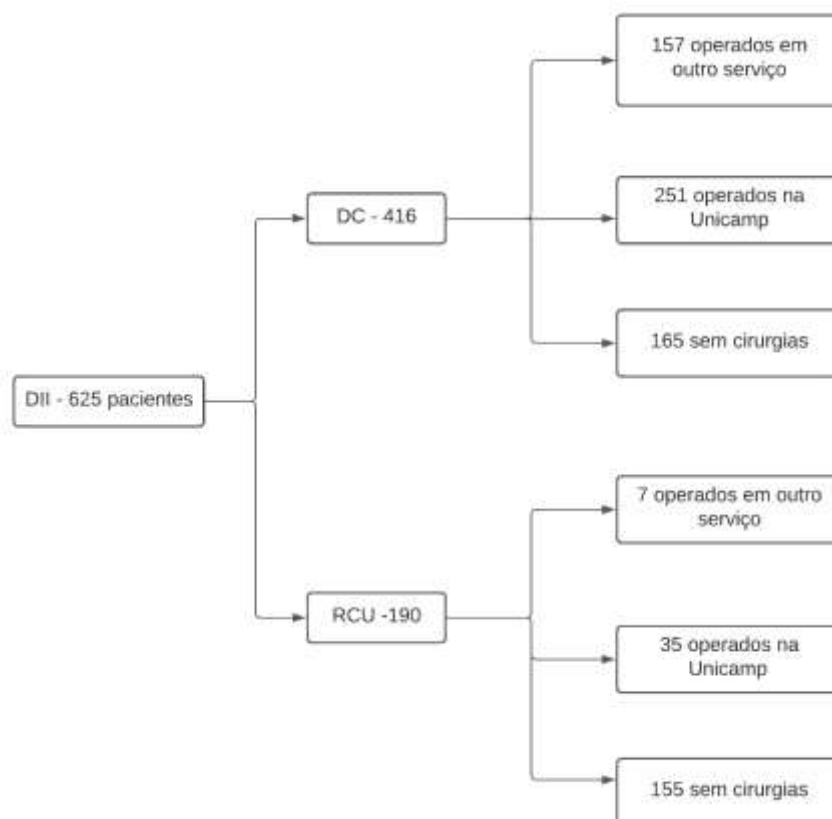


Figura 15. Tratamento cirúrgico dos pacientes com DC e RCU.

4.5.2.1. Cirurgias em Outros Serviços

Em relação às cirurgias, sete doentes com RCU tinham sido submetidos a procedimentos cirúrgicos por complicações da doença em outros serviços, sendo a cirurgia mais frequentemente realizada a colectomia total, com fechamento do reto e ileostomia terminal.

Quanto à DC, 157 dos doentes já tinham cirurgias prévias, sendo o procedimento mais realizado, a ileotiflectomia/colectomia direita, em 38 doentes.

4.5.2.2. Cirurgias no Serviço

No serviço, 35 doentes (18,4%) com RCU foram submetidos a procedimentos cirúrgicos, sendo 17 cirurgias de reservatório ileal (8,9%); oito (4,2%), de colectomia total com fechamento do reto e ileostomia terminal; e seis (3,1%), de anastomose ileorretal (Tabela 9).

Todos os doentes que foram submetidos à cirurgia de reservatório ileal tiveram também ileostomias de proteção, que foram posteriormente fechadas, assim como em dois doentes com anastomose ileorretal.

Tabela 9. Cirurgias em pacientes com RCU.

Cirurgias RCU	n (% dos doentes)
Reservatório ileal	17 (8,9%)
Colectomia total + fechamento reto + ileostomia	08 (4,2%)
Anastomose ileorretal	06 (3,1%)
Outras cirurgias	04 (2,1%)

Em relação a DC, 56,5% dos pacientes necessitaram de cirurgia, sendo os procedimentos perianais os mais realizados. Dentre as cirurgias abdominais, as mais frequentes foram: enterectomia (14,4%), ileotiflectomia/colectomia direita (13,2%), colectomia parcial ou total (11,8%) e plastias intestinais (6,7%), conforme demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10. Cirurgias em pacientes com DC.

Cirurgias DC	n (% dos doentes)
Fistulotomia + sedenhos	74 (17,8%)
Entrectomia	60 (14,4%)
Ileotiflectomia/colectomia direita	55 (13,2%)
Colectomia total/parcial	49 (11,8%)
Plastias intestinais	28 (6,7%)

* Obs: Muitos pacientes tiveram a concomitância de enterectomia e plastias intestinais.

5. DISCUSSÃO

As DIIs são enfermidades emergentes em todo o mundo. Diversos trabalhos tem buscado identificar a origem e os fatores, que quando somados, levam ao seu desenvolvimento. Acredita-se que as DIIs originem da interação entre fatores ambientais, ainda desconhecidos, em indivíduos predispostos. Assim, estudos têm buscado caracterizar e identificar locais e população onde as taxas de prevalência e incidência se destacam, de modo a obter um melhor entendimento dos fatores relacionados ⁸³.

O presente estudo deve-se a lacunas de conhecimentos sobre o perfil dos pacientes com DII em uma população, de um ambulatório de referência em DII, no interior do estado de São Paulo. A determinação das características epidemiológicas e clínicas são difíceis principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, onde os sistemas de registros são deficitários (falhas de sistemas de vigilância médica, sistemas não confiáveis e uniregistros). Além disso, outro ponto a ser considerado é a desorganização dos sistemas de saúde de países com dimensões continentais e associados a problemas econômicos ¹⁷.

Para a análise desta população, foram considerados dados obtidos durante 28 anos, desde a criação do Ambulatório de DII “Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes”, no GASTROCENTRO-Unicamp, em 1991. Desta forma, destaca-se a importância desta pesquisa considerando a escassez de informações acerca de dados epidemiológicos de pacientes com DII no país.

Em uma análise sistemática dos trabalhos produzidos no Brasil desde 2009, Quaresma et al.¹⁷ apontam um aumento nas taxas de incidência e

prevalência das DII. Os achados demonstram também a deficiência de trabalhos na área e a dificuldade de compará-los devido as suas diferenças metodológicas, justificando a necessidade de novos estudos.

Este trabalho foca uma população bem delimitada do maior ambulatório de DIIs do 7º DRS, na qual a maioria dos doentes era proveniente da região da grande Campinas. Além dos pacientes oriundos deste DRS, o serviço recebe doentes vindos de todo o estado, e até mesmo, de outros estados, principalmente de Minas Gerais. Isso acaba nos dando uma ideia da magnitude do ambulatório, onde 29,2% dos pacientes são provenientes de outros DRSs ou outros estados. Além dessa grande variedade de cidades que drenam doentes para o nosso ambulatório, isto nos dá uma ideia que estes pacientes não se importam em percorrer grandes distâncias em busca de um tratamento mais especializado.

Outro dado que chama bastante atenção é o tempo que alguns doentes demoram desde o início dos sintomas até o diagnóstico definitivo e iniciar o tratamento adequado. Cinco deles demoraram mais de 20 anos para serem diagnosticados, e 29, mais de 10 anos. Este dado é importante para verificar que estas doenças, muitas vezes, passam despercebidas e são negligenciadas e até desconhecidas para muitas pessoas. Às vezes, o diagnóstico correto pode ser difícil, principalmente se os sintomas da doença não são específicos, mas muitos casos são negligenciados por boa parte dos médicos. Além do diagnóstico correto, é fundamental um tratamento adequado, uma vez que recebemos muitos doentes debilitados com longos anos de evolução da doença, sendo tratados apenas com aminossalicilatos e/ou corticoides. Sabemos hoje que existem muitas outras opções terapêuticas mais eficazes, e

acreditamos que a DII deva ser tratada por especialistas, quer gastroenterologistas ou coloproctologistas.

As taxas de incidência e de prevalência atuais relatados de países recentemente industrializados são semelhantes a taxas publicadas em países ocidentais do primeiro mundo, nas décadas de 1970 e 1980. Se o aumento das DIIs em países recentemente industrializados é comparável com os dos países ocidentais desenvolvidos 30-40 anos atrás, logo a prevalência global das mesmas aumentará de forma constante, afetando dezenas de milhões de pessoas em todo o mundo na próxima geração ⁶⁷.

Quando analisamos a nossa incidência, percebe-se que entre os anos de 2005 a 2014 houve aumento no número de novos casos atendidos, demonstrando um provável aumento nos diagnósticos de DIIs. A partir de 2014 observou-se uma leve diminuição no número de casos novos recebidos, o que pode representar uma tendência à estabilidade, mas acreditamos que isto decorre principalmente da limitação do atendimento de casos novos no ambulatório, ocasionados pela dificuldade de agendamento pela saturação do serviço e também pelo surgimento de novos centros de referência para atendimento de DIIs na região.

Se mantiver um aumento na incidência das DIIs ao longo das próximas décadas, o número de pacientes com estas enfermidades pode sobrecarregar ainda mais as clínicas de gastroenterologia e coloproctologia, necessitando de inovações em saúde, melhora na prestação de cuidados para poder atender esta demanda crescente ⁶⁷.

Em relação à prevalência, existem poucos trabalhos que explicitam as taxas brasileiras, logo, o presente estudo pode auxiliar na caracterização da

prevalência de DII no 7º DRS. A região é composta por 43 municípios da grande Campinas, apresentando uma prevalência estimada de DIIs de 15.593 casos/100.000 habitantes, com 10.379/100.000 habitantes especificamente para DC. A prevalência é estimada e não absoluta, pois nem todos os pacientes diagnosticados passam pelo serviço.

Victoria et al.⁷⁸ observaram prevalência estimada de 5,7/100.000 e Lima-Martins et al.⁸¹ de 14,1/100.000 habitantes. O nosso estudo apresentou achados semelhantes em relação à DC, o mesmo não se verificando em relação à RCU. A prevalência estimada em nosso trabalho foi de 4,74/100.000 habitantes, menos que o estudo de Vitória et al.⁷⁸ e de Lima-Martins⁸¹. Para os primeiros, a RCU representou 65,2% dos diagnósticos e DC 25,2% enquanto que Lima-Martins et al.⁸¹ encontraram taxas de 63% para RCU e 37% para DC. E comparando dados referentes à prevalência de DIIs na Europa ocidental e oriental, Burisch et al.⁸⁴ encontraram predominância de RCU em ambas as localidades.

Contrapondo estes achados, alguns estudos em serviços de referência para DIIs no Brasil observaram o contrário: Parente et al.⁸⁰, no estado do Piauí, demonstraram uma maior prevalência de DC em relação à RCU (60,3% *versus* 39,7%), assim como Santos et al.⁸⁵, no Rio de Janeiro (56,4% DC e 38,3% RCU), o que também foi observada em nossa casuística.

O acompanhamento da DC geralmente é mais complexo, necessitando de ajustes terapêuticos mais frequentes para manter o paciente em remissão, assim é esperado que estes doentes sejam encaminhados com maior regularidade a um serviço especializado, justificando a frequência maior de DC nestes locais. Além disso, muito destes centros são coordenados por médicos

coloproctologistas e os doentes com DC são mais propensos a necessitar de tratamento cirúrgico, e muitas vezes, já são encaminhados com esta proposta.

Tanto a DC quando a RCU são doenças que se manifestam em indivíduos jovens, observando a necessidade de buscar um acompanhamento adequado e um tratamento ideal para minimizar os impactos negativos que podem ocorrer na sua vida social e profissional. No presente estudo, as DIIIs foram observadas em todas as faixas etárias, porém mais frequentes em pessoas jovens, entre 20-24 anos. Tal dado assemelha-se a de outros estudos anteriormente publicados que destacam a faixa etária de 15 a 40 anos ^{79,80,85,86}.

Quando se avalia a idade do diagnóstico dos pacientes com DIIIs separadamente, a DC apresenta apenas um pico de faixa etária ⁸⁶. Já em relação à RCU, verifica-se um segundo pico na idade entre 40 e 44 anos. O resultado encontrado no nosso grupo foi semelhante ao já consolidado na literatura, o qual apresenta a idade de diagnóstico como sendo bimodal, isso é, apresentado um pico no adulto jovem e um segundo pico, menos acentuado no idoso ^{14,80}. Tais achados também vieram ao encontro dos registros internacionais, assim como demonstrados por Manninen ⁸⁷, na Finlândia e no estudo multicêntrico turco de Tozun ⁸⁸.

Em se tratando da distribuição por sexo, destaca-se que a maioria dos estudos pesquisados não demonstrou diferenças estatísticas entre os gêneros, assim como em nossa casuística ^{72,80,89}. Quando se analisa as doenças isoladamente, nota-se um leve predomínio do sexo feminino para RCU e masculino para DC, o que também foi observado no estudo realizado na Ásia por Ooi et al. ⁸⁶.

Em relação à incidência de DIIIs em indivíduos da mesma família, esta

casuística demonstrou que aproximadamente 10% dos doentes apresentaram algum familiar com estas doenças. Um trabalho brasileiro, realizado por Torres et al.⁷⁹ observaram uma taxa de histórico familiar de apenas 2%. Mesmo o nosso trabalho, apresentando valores percentuais maiores, acreditamos que este número possa estar subestimado uma vez que no Brasil muitos pacientes não possuem esta informação sobre seus familiares ou mesmo não tem contato com estes, em um país de dimensões continentais como o nosso.

No desenvolvimento das DIIs, alguns fatores ambientais tem se demonstrado atuantes. Dentre estes, muitos estudos buscaram encontrar uma associação entre tabagismo e DIIs. Esta relação já está bem estabelecida e descreve que embora o tabagismo seja descrito como um fator de risco para a DC é considerado um fator protetor para a RCU, principalmente as formas graves ^{13,22,90}. O que leva a estas associações ainda não esta bem estabelecida e não se sabe se essa relação é local (nicotina e intestino) ou sistêmica ⁶⁹. No presente estudo não se conseguiu estes números reais uma vez que em cerca de 50% dos prontuários médicos não havia esta informação. Dos 203 doentes com DC em que constava esta informação, 52 doentes (25,6%) eram tabagistas ou ex-tabagistas; em relação aos 72 doentes com RCU, o tabagismo foi verificado em 16 (22,2%).

Uma das características das DIIs é o fato de apresentar manifestações da doença fora do trato TGI, denominadas MEIs. Estudos europeus apontaram a presença de MEI em 20% a 40% dos doentes com DC e 15% a 20% de RCU, assemelhando aos nossos achados ⁹¹. Dentre estas manifestações, as articulares foram as mais comuns, estando presentes em 20% a 30% dos doentes, o que foi observado também em nossa casuística. Já um estudo

italiano, em que foram avaliados os pacientes com ambas as DII, 45,1% dos doentes com DC e 36,9% com RCU, referiram sintomas articulares no presente ou no passado ⁹².

As manifestações cutâneas ou dermatológicas são o segundo tipo mais comum de MEI, sendo as mais frequentes o eritema nodoso, pioderma gangrenoso e a estomatite aftosa ⁹¹. Nosso estudo demonstrou 14,5% deste tipo de manifestação na DC e 17,5% na RCU. A frequência relatada de MEIs dermatológicas na Hungria foi de 5-15% na DC, com predomínio no sexo feminino e em pacientes com doença ativa ^{62,91}. Outro trabalho que analisou este fator foi uma coorte francesa com 2.402 pacientes com DIIs, na qual 5,6% apresentaram eritema nodoso e 0,75% pioderma gangrenoso ⁹³. Já as manifestações oculares, a terceira mais frequente, tanto para RCU como DC, em nosso estudo vem ao encontro de dados da literatura mundial, assim como os achados de um estudo húngaro no qual se relatou prevalência de 3% para DC e 6% para RCU ⁹¹.

Para a DC, a classificação mais utilizada atualmente é a de Montreal, sendo importante por selecionar uma melhor abordagem terapêutica e um acompanhamento mais adequado para cada doente. Esta considera os seguintes parâmetros: idade da apresentação clínica, localização da doença e comportamento clínico ^{29,94}.

Para as localizações da doença ileal (L1), colônica (L2) e ileocolônica (L3), a frequência de acometimento foi semelhante aos observados na literatura mundial ^{5,62}, assim como no trabalho brasileiro de Lima-Martins et al.⁸¹. Para a doença do TGI superior, Cosnes et al.⁹⁵ observaram variação entre 10-15% e Lima-Martins et al.⁸¹ de 8%, valores bem mais elevados que desta

casuística. Isto provavelmente ocorreu porque consideramos L4 apenas os doentes que tinham acometimento do TGI superior isoladamente.

Ainda sobre a localização de DC, em um estudo de acompanhamento por longos anos realizado na Dinamarca, consegue-se perceber a evolução da porcentagem de casos no decorrer dos anos. Observa-se que a doença colônica isolada aparece com altas taxas que aumentam, e logo voltam à estabilidade (L2: 30%, 43% e 37% em 1962-1987, 1991-1993 e 2003-2004, respectivamente) ⁹⁶.

Na classificação de Montreal também é avaliado o comportamento da doença, sendo classificada em forma inflamatória (B1), estenosante (B2) e penetrante ou fistulizante (B3). Entretanto, isto depende muito da fase da doença; no estágio inicial geralmente a doença apresenta padrão inflamatório. Nesta casuística se observou uma maior frequência da forma inflamatória (B1), corroborando com os dados obtidos por Lima-Martins et al.⁸¹, cujo estudo demonstrou 57,7% de doentes com esta classificação.

Na classificação de Montreal foi acrescentado o modificador “p” quando da presença de doença perianal. Em relação a este aspecto, Parente et al.⁸⁰ e Lima-Martins et al.⁸¹, observaram valores similares ao nosso estudo. Provavelmente estes números mais elevados decorrem do fato de que a população avaliada por estes estudos são pertencentes a serviços de referência em DIIs coordenados por médicos coloproctologistas, e os doentes já são encaminhados com propostas de tratamento cirúrgico, e para a maioria destes doentes com doença perianal, a conduta mais adequada é associar exploração cirúrgica do períneo com terapia combinada (biológico e imunossupressor). Números diferentes e menores são observados em estudos

de base populacional, onde as taxas de acometimento perianal são bem inferiores, variando de 10% a 18%^{84,97}.

Na classificação de Montreal para a RCU são avaliados: a extensão da doença, podendo ser proctite (E1), colite esquerda (E2) ou pancolite (E3), e a gravidade da mesma (em remissão - S0, grau leve - S1, moderado - S2 e grave S3). No presente trabalho a mais frequente foi colite esquerda, vindo a seguir, pancolite. A proctite foi rara assim como em outros trabalhos da literatura^{72,80,81,89}. A baixa porcentagem de doentes com proctite nestas casuísticas se explica, provavelmente, pelo fato de que muitos destes doentes são oligossintomáticos e são tratados por médicos não especialistas em DII. Já em um estudo coorte de base populacional da Europa Oriental, houve uma porcentagem um pouco maior de pacientes com proctite (E1: 27%; E2: 51%; E3: 22%)⁸⁹.

Em relação à gravidade da doença, a grande maioria se encontrava em remissão, assim como no estudo de Silva et al.⁹⁰, que apresentou 45,7% de pacientes em remissão, diferindo do trabalho de Parente et al.⁸⁰, que apresentou um predomínio de doentes com doença moderada.

Quanto ao tratamento farmacológico, 84,4% dos doentes com DC e 88,4% com RCU faziam uso de alguma medicação. Os aminossalicilatos foram a classe de medicamentos mais utilizada no nosso estudo, sendo que 72,5% já utilizaram e atualmente 23,8% estão em uso. Quando se analisa as doenças separadamente, apenas 9,1% dos pacientes com DC mantém esta droga atualmente enquanto 55,8% fazem uso na RCU. Estes dados vão ao encontro das diretrizes de manejo atual^{48,62}.

Enquanto os aminossalicilatos são utilizados principalmente no

tratamento da RCU leve a moderada, outras classes de medicamentos apresentam eficácias semelhantes tanto na RCU como na DC. Dentre elas tem-se destacado os imunossupressores, aqui representados pelas tiopurinas e metotrexato, porém estes medicamentos não são adequados para induzir a remissão, uma vez que o início do efeito é demorado.

Além disso, com a introdução da terapia biológica, os imunossupressores passaram a ter um novo destaque no uso combinado com essa terapia para evitar a formação de anticorpo antidroga ³⁸. Em nosso estudo, 55,3% dos pacientes que faziam uso de biológicos, mantinha terapia combinada. Em se tratando de um serviço do Sistema Único de Saúde (SUS), temos disponibilidade apenas dos anticorpos monoclonais anti-TNF alfa (IFX, ADA, CZP), não estando acessível para estes pacientes os novos biológicos, com outros mecanismos de ação. Mais da metade dos nossos doentes com DC e cerca de um terço com RCU estão em uso de terapia biológica, dados bem superiores aos descritos por Lima-Martins et al.⁸¹. Muitos doentes que são encaminhados ao nosso serviço já utilizaram outros tipos de tratamentos ou chegam já com doença muito grave, com indicação de tratamento *Top Down*, isto é, com necessidade já de se iniciar a medicação mais potente (associação de biológico com imunossupressor).

Quando se aborda as doenças separadamente, 18,4% dos pacientes com RCU necessitaram de abordagem cirúrgica, valor superior aos encontrados na literatura ^{98,99}. Targownik et al.¹⁰⁰ observaram uma taxa de cirurgia, por falha de tratamento em 3,4% a 12% dos doentes. Nossos achados se justificam por se tratar de um ambulatório de coloproctologia, uma especialidade cirúrgica, onde acabam drenando pacientes com maior potencial

cirúrgico.

As taxas de pacientes que necessitaram de cirurgia na DC são superiores as da RCU. Em nossa casuística de DC, mais da metade dos doentes foram operados, valores muito maiores que os demonstrados por Bechara et al.⁵⁰ e Bernstein et al.¹⁰¹, com uma taxa de cirurgia variando de 12% a 26,7%. Estes dados representam um serviço de referência em DII coordenado por médicos coloproctologistas, portanto, com um perfil mais cirúrgico.

As limitações do presente estudo foram à perda de acompanhamento de um número significativo de pacientes ao longo dos anos, principalmente em decorrência da dificuldade de retorno, pela saturação da capacidade do ambulatório. Outra limitação foi o fato de ser um estudo retrospectivo com pesquisa em prontuários médicos muitas vezes incompletos, fato que prejudicou a obtenção de algumas informações de todos os pacientes do estudo. Estas informações seriam coletadas por meio de questionários, porém esta parte do estudo foi suspensa em virtude das regras de isolamento social mundial, desencadeadas pelo Covid-19.

Entretanto, é importante que novos estudos sejam realizados nas diferentes regiões do Brasil para que possamos saber a real dimensão das DIIs em nosso país, uma doença cada vez mais presente.

6. CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu concluir que:

- Houve um predomínio de pacientes pertencentes ao DRS de Campinas; uma frequência maior de doentes com DC (66,6%); jovens com idade ao diagnóstico entre 20 e 24 anos; sem predominância de sexo no geral, mas com mais mulheres com RCU e homens com DC.
- Na DC, pela Classificação de Montreal, houve uma equivalência de distribuição entre as localizações (L1=L2=L3) e um predomínio do comportamento inflamatório (B1). E quase metade dos pacientes apresentou acometimento perianal. Na RCU, o fenótipo mais encontrado foi colite esquerda (E2), e a maioria dos pacientes apresentava doença em remissão (S0).
- Os aminossalicilatos foram os medicamentos mais utilizados ao longo dos anos para ambas as doenças. Atualmente é a mais utilizada no tratamento de RCU, e a terapia biológica, na DC. Mais da metade dos pacientes com DC foram submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico, ao contrário da RCU, com menos de um quinto dos doentes operados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(5): 341-8.
2. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*. 2017; 26(6): 349-55.
3. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007; 133(5): 1670-89.
4. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(8): 123-33.
5. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, 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. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19 Suppl A: 5A-36A.
6. Abraham C, Cho JH. Mechanisms of Disease: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2066-78.
7. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012; 367(7): 616-24.
8. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA*. 2013; 309(20): 2150-8.
9. Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T, et al. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after

disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut*. 2013; 62(3): 368-75.

10. Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013; 346-f432.

11. Shapiro JM, Zoega H, Shah SA, Bright RM, Mallette M, Moniz H, et al. Incidence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Rhode Island: Report from the Ocean State Crohn's and Colitis Area Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(6): 1456-61.

12. Ashton JJ, Green Z, Kolimarala V, Beattie RM. Inflammatory bowel disease: long-term therapeutic challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13(11): 1049-63.

13. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(1): 155-65.

14. Cardozo WS, Sobrado CW. Doença Inflamatória Intestinal. 2ª Edição ed. São Paulo SP 2015.

15. Vasconcelos RS, Rocha RM, Souza EB, Amaral VRS. Qualidade de vida em pacientes com doença inflamatória intestinal: revisão integrativa. *ESTIMA, Braz J Enterostomal Ther*. 2018;16.

16. Acciari AS. Evidências do bem estar psicológico, resiliência e coping em pacientes com Doença de Crohn: Universidade Estadual de Campinas; 2019.

17. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019; 35(4): 259-64.

18. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(30): 4807-12.

19. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019; 2019: 7247238.
20. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(1): 3-25.
21. Papacosta NG, Nunes GM, Pacheco RJ, Cardoso M, Vitorino, Guedes VR. Doença de Crohn: Um artigo de revisão. *Rev Patol Tocantins*. 2017; 4: 25-35.
22. Vedamurthy A, Ananthakrishnan AN. Influence of Environmental Factors in the Development and Outcomes of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2019; 15(2): 72-82.
23. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011; 474(7351): 307-17.
24. Cohen D, Bin CM, Fayh AP. Assessment of quality of life of patients with inflammatory bowel disease residing in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2010; 47(3): 285-9.
25. Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019; 18(5): 439-54.
26. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Gastroenterology PPCoACo. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(2): 465-83; quiz 4, 84.
27. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(9):1295-301.

28. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2010; 138(2): 463-8; quiz e10-1.

29. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(10): 991-1030.

30. Renna S, Cottone M, Orlando A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(29): 9675-90.

31. Browning BL, Annese V, Barclay ML, Bingham SA, Brand S, Büning C, et al. Gender-stratified analysis of DLG5 R30Q in 4707 patients with Crohn disease and 4973 controls from 12 Caucasian cohorts. *J Med Genet*. 2008; 45(1): 36-42.

32. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(4): 601-16.

33. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD000543.

34. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(1) :63-101.

35. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a

population-based study. *Gastroenterology*. 2001; 121(2): 255-60.

36. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. Correction: ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(4): 481-517

37. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3): CD000296.

38. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009; 374(9701): 1617-25.

39. Hanauer SB, Sandborn WJ, Lichtenstein GR. Evolving Considerations for Thiopurine Therapy for Inflammatory Bowel Diseases-A Clinical Practice Update: Commentary. *Gastroenterology*. 2019; 156(1): 36-42.

40. Achkar J-P, Shen B. Medical Management of Postoperative complications of Inflammatory Bowel Disease: Pouchitis and Crohn's disease recurrence. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001; 3(6): 484-90.

41. Panaccione R, Hibi T, Peyrin-Biroulet L, Schreiber S. Implementing changes in clinical practice to improve the management of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012; 6 Suppl 2: S235-42.

42. Panaccione R, Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Evolving definitions of remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(8): 1645-53.

43. Pariente B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40(4): 338-53.

44. Bryant RV, Sandborn WJ, Travis SP. Introducing vedolizumab to clinical practice: who, when, and how? *J Crohns Colitis*. 2015; 9(4): 356-66.
45. Ayrizono MLS. *Plastias de estenoses jejunais, ileais e ileocecais na Doença de Crohn*: Universidade Estadual de Campinas; 2005.
46. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020; 14(1): 4–22.
47. Kornbluth A, Sachar DB, Gastroenterology PPCotACo. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(3): 501-23; quiz 24.
48. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68(Suppl 3) :s1-s106.
49. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am*. 2019; 99(6): 1051-62.
50. Bechara CS, Filho AL, Ferrari, MLA, Andrade DAR, da Luz MMP, Silva RG. Caracterização de pacientes operados por doença de Crohn pela classificação de Montreal e identificação de fatores preditores de sua recorrência cirúrgica. *Rev Col Bras Cir*. 2015; 42: 97-105.
51. Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976; 70(3): 439-44.
52. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980; 1(8167): 514.

53. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*. 1995; 20(1): 27-32.
54. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*. 1990; 98(4): 811-8.
55. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004; 60(4): 505-12.
56. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990; 99(4): 956-63.
57. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955; 2(4947): 1041-8.
58. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987; 317(26): 1625-9.
59. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012; 61(4): 535-42.
60. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390(10114): 2769-78.

61. Buena vida G, Casañas A, Vásquez C, De Souza M, Martínez L, Gardil I, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in five geographical areas of Uruguay in the biennial 2007-2008. *Acta Gastroenterol Latin Am.* 2011; 41(4): 281-7.
62. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, EpiCom E. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013; 7(4): 322-37.
63. Lophaven SN, Lynge E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980-2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(7): 961-72.
64. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(6): 857-63.
65. Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019; 2(Suppl 1): S6-S16.
66. Studd C, Cameron G, Beswick L, Knight R, Hair C, McNeil J, et al. Never underestimate inflammatory bowel disease: High prevalence rates and confirmation of high incidence rates in Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(1): 81-6.
67. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017; 152(2): 313-21.e2.
68. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012; 142(1): 46-54. e42; quiz e30.

69. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(12): 720-7.
70. Gasparini RG, Sassaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018; 11: 423-9.
71. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008; 57(9): 1185-91.
72. Zeng Z, Zhu Z, Yang Y, Ruan W, Peng X, Su Y, et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong Province, China: a prospective population-based study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(7): 1148-53.
73. Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, Kim YH, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(4): 542-9.
74. Wei SC, Lin MH, Tung CC, Weng MT, Kuo JS, Shieh MJ, et al. A nationwide population-based study of the inflammatory bowel diseases between 1998 and 2008 in Taiwan. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13 (1): 166.
75. Vegh Z, Kurti Z, Lakatos PL. Epidemiology of inflammatory bowel diseases from west to east. *Dig Dis*. 2017; 18(2): 92-8.
76. Selvaratnan S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(47): 6866-75.
77. Barreto IdJY, Carmona R, Díaz F, Marín-Jiménez I. Prevalencia y características demográficas de la enfermedad inflamatoria intestinal en Cartagena, Colombia. *Rev Col Gastroenterol*. 2010; 25(2): 107-111

78. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46(1): 20-5.
79. Torres US, Rodrigues JO, Junqueira MS, Uezato S, Netinho JG. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arq Gastroenterol*. 2010; 47(3): 279-84.
80. Parente JM, Coy CS, Campelo V, Parente MP, Costa LA, da Silva RM, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(4): 1197-206.
81. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes MDP. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2018; 18(1): 87.
82. Salgado VCL, Luiz RR, Boechat N, Schorr B, Leão I, Nunes T, et al. Crohn's disease environmental factors in the developing world: A case- control study in a statewide catchment area in Brazil. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(30): 5549-56.
83. Queiroz DM, Oliveira AG, Saraiva IE, Rocha GA, Rocha AM, das Graças Pimenta Sanna M, et al. Immune response and gene polymorphism profiles in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(3): 353-8.
84. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014; 63(4): 588-97.
85. Santos RMD, Carvalho ATP, Silva KDS, Sá SPC, Santos AHD, Sandinha MR. Inflammatory Bowel Disease: outpatient treatment profile. *Arq*

Gastroenterol. 2017; 54(2): 96-100.

86. Ooi CJ, Makharia G, Hilmi I, Gibson P, Fock KM, Ahuja V. Asia Pacific Consensus Statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology (Asia Pacific Crohn's Disease Consensus- Part 1). Gastroenterol Hepatol. 2015; 31: 45-55.

87. Manninen P, Karvonen AL, Huhtala H, Rasmussen M, Collin P. The epidemiology of inflammatory bowel diseases in Finland. Scand J Gastroenterol. 2010; 45(9): 1063-7.

88. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, Hamzaoglu HO, Tiftikci A, Parlak E, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. J Clin Gastroenterol. 2009; 43(1): 51-7.

89. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17(12): 2558-65.

90. Silva BC, Lyra AC, Mendes CM, Ribeiro CP, Lisboa SR, de Souza MT, et al. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. Biomed Res Int. 2015; 2015: 359130.

91. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. World J Gastroenterol. 2003; 9(10): 2300-7.

92. D'Incà R, Podswiadek M, Ferronato A, Punzi L, Salvagnini M, Sturniolo GC. Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: a prospective study. Dig Liver Dis. 2009; 41(8): 565-9.

93. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P, Beaugerie L, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in

inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87(5): 281-93.

94. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(10): 965-90.

95. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140(6): 1785-94.

96. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13(4): 481-9.

97. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Turk N, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe--an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. 2014; 8(7): 607-16.

98. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, 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. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(6): 1274-82.

99. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(4): 431-40.

100. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The epidemiology of

colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(8): 1228-35.

101. Bernstein CN, Loftus EV, Ng SC, Lakatos PL, Moum B, (IOIBD) EaNHTFotlOftSolBD. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*. 2012; 61(4): 622-9.

8. APÊNCIDE

8.1. APÊNDICE 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Perfil epidemiológico e características clínicas das doenças inflamatórias intestinais em um centro de referência

Luiza Maria Pilau Fucilini / Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono

Número do CAAE:

Você está sendo convidado a participar como voluntário (a) de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com a pesquisadora. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Justificativa e Objetivos: A doença inflamatória intestinal é uma inflamação crônica do trato gastrointestinal, sendo representadas pela Retocolite Ulcerativa e a Doença de Crohn. São doenças com um aumento nas taxas de incidência e prevalência nos países em desenvolvimento, e alta prevalência nas regiões mais desenvolvidas. Esta pesquisa tem por objetivo traçar o perfil epidemiológico dos pacientes do nosso Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais, caracterizar os tipos de apresentações destas doenças e os tratamentos realizados. O estudo será muito importante para equipe de profissionais que trabalham com estes pacientes.

Procedimentos: Participando do estudo você está sendo convidado (a): assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1) e (b): responder por escrito o questionário sociodemográfico a seguir (Apêndice 2), que serão realizadas quando você comparecer a sua consulta de retorno habitual. Após estes procedimentos, não será novamente necessário qualquer outro contato. Desconfortos e riscos:

O preenchimento do questionário sociodemográfico será feito pelo paciente e demandará cerca de 10 minutos, e será realizado nas consultas de rotina, enquanto aguarda o atendimento médico. Isto poderá causar certo desconforto e perda de 10 minutos de suas atividades. Os demais dados serão coletados por meio da análise de prontuários médicos. A pesquisa não apresenta riscos diretos; a cada paciente será atribuído um número e só os pesquisadores terão acesso aos integrantes. Não serão divulgados dados que possam identificar os

participantes.

Benefícios: Não haverá benefícios diretos aos participantes da pesquisa. Os dados adquiridos com os resultados da pesquisa serão útil para se estabelecer o perfil dos pacientes acompanhados no nosso Serviço, que é um centro de referência nacional.

Contato: Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a pesquisadora, Luiza Maria Pilau Fucilini, no GASTROCENTRO-Unicamp. (Rua Carlos Chagas, 420 – Cidade Universitária, Campinas – SP, 13083-878; telefone (19) 352185410); ou telefone (19) 999922858; ou E-mail: luizafucilini@hotmail.com.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

Consentimento livre e esclarecido: Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante:

Contato telefônico: _____

E-mail (opcional): _____

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Data: ____/____/____

Responsabilidade do Pesquisador: Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

(Assinatura do pesquisador)

Data: ____/____/____

Consentimento livre e esclarecido: Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do (a) participante _____

Assinatura _____

Data: ____/____/____

9. ANEXO

9.1. ANEXO 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS													
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA														
Título da Pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA														
Pesquisador: Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono														
Área Temática:														
Versão: 2														
CAAE: 02185318.2.0000.5404														
Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP														
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 3.265.851														
Apresentação do Projeto:														
Introdução:														
1. DADOS DA LITERATURA 1.1. Considerações Gerais As doenças inflamatórias intestinais (DII) são inflamações crônicas do trato gastrointestinal, sendo a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCUI) suas principais representantes. A DC pode acometer desde a cavidade oral até a região anal e perianal e a RCUI, o cólon e o reto. As DII são caracterizadas por períodos de atividade e remissão, sendo parte da evolução natural da doença. A RCUI inicia-se como doença do reto, podendo se estender ao cólon proximal, sendo o processo inflamatório contínuo e restrito a camada mucosa, e por vezes a submucosa da camada intestinal, enquanto a DC é caracterizada por lesões descontínuas e transmuralis 2. Os sintomas são variados dependendo da localização e a forma de apresentação da doença (inflamatória, estenosante ou penetrante) 3. As DII estão relacionadas com uma combinação de susceptibilidade genética individual, gatilhos ambientais e alterações no microbioma intestinal que estimulam uma resposta inflamatória, compreendendo os fatores potencialmente modificáveis de risco ambiental associado com o desenvolvimento ou o curso de doença. A compreensão dos fatores envolvidos no desencadear do processo inflamatório pode afetar o curso da doença 4. Os quadros clínicos podem ser semelhantes, predominando a diarreia, que pode vir associada à dor abdominal, perda de peso e febre. Sangramento via anal é mais comum na RCUI enquanto que perfuração, estenoses e fístulas podem ser observadas na DC 5. O diagnóstico, muitas vezes, pode ser difícil devido à														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> <td>CEP: 13.083-887</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Barão Geraldo</td> <td colspan="2">Município: CAMPINAS</td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Telefone: (19)3521-8936</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887	Bairro: Barão Geraldo	Município: CAMPINAS		UF: SP	Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187			E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		CEP: 13.083-887												
Bairro: Barão Geraldo	Município: CAMPINAS													
UF: SP	Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187												
		E-mail: cep@fcm.unicamp.br												



Continuação do Parecer: 3.265.851

multiplicidade de apresentações e/ou semelhanças com outras enfermidades. Os sintomas intestinais podem ser discretos, com predomínio de manifestações extraintestinais. É necessária uma análise conjunta de dados clínicos, endoscópicos, histopatológicos e radiológicos 6-7. 1.2. Epidemiologia As DII podem acometer indivíduos de todas as faixas etárias, porém predominando em pessoas jovens 8-9. Acometem igualmente ambos os sexos, sendo mais comum em brancos e judeus 10-11. Nos últimos anos, observaram-se mudanças na distribuição geográfica das DII, com taxas crescentes de incidência e prevalência em regiões tradicionalmente de baixa incidência como a Ásia, América do Sul, e sul e leste da Europa, sendo cada vez mais consideradas doenças globais emergentes 12-14. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 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 em áreas onde previamente havia baixas taxas da doença tais como Europa Oriental, Ásia e países em desenvolvimento. A incidência da DC mostra as seguintes taxas ao redor do mundo: <1/100.000 habitantes na Ásia e América do Sul; 1-3/100.000 habitantes no sul da Europa e África do Sul; 7/100.000 habitantes nos Estados Unidos da América; 14/100.000 habitantes no Canadá e 16/100.000 habitantes na Nova Zelândia e Austrália 15-17. Uma revisão sistemática recente, publicada em 2017, demonstrou uma incidência estável ou decrescente de DC na América do Norte e na maioria dos países desenvolvidos da Europa e um aumento progressivo na incidência e prevalência em países em desenvolvimento, como o Brasil e alguns países dos continentes asiático e africano 1. A razão exata da crescente prevalência e incidência nas regiões anteriormente de baixa incidência não é bem conhecida; no entanto, mudanças nos fatores ambientais (por exemplo, a propagação mundial de um estilo de vida ocidentalizado e dieta), uma maior conscientização da doença e acesso mais fácil às técnicas modernas de diagnóstico nestes países pode ter contribuído para este fenômeno 18-19. A prevalência da doença é afetada pela incidência (novos diagnósticos) e pela duração das doenças. Como a doença é um distúrbio crônico de incapacitação sem mortalidade elevada, as taxas de prevalência podem agora aumentar devido a diagnósticos anteriores e potencialmente a uma duração mais longa das doenças 20. À medida que aumenta o diagnóstico nos países em desenvolvimento, a RCUI parece se elevar primeiro, seguida de uma tendência crescente na DC, padrão este observado atualmente na Ásia 21. Além disso, a migração de uma área de baixa prevalência para outra de prevalência maior, aumenta o risco da pessoa desenvolver DII. Também a idade no momento da migração parece ser um fator importante, ou seja, migrar durante a infância aumenta o risco de desenvolver a inflamação 22. Os dados epidemiológicos publicados, muitas vezes, não são fidedignos ao

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** csp@fcm.unicamp.br

Página 02 de 08



Continuação do Parecer: 3.265.851

mensurar a real dimensão do problema, devido a grande heterogeneidade das características das DII, da falta de acesso e disponibilidade de métodos diagnósticos, da experiência dos profissionais envolvidos e do sistema de informações e notificações de doenças nas diversas regiões do planeta 23. Estudos brasileiros são escassos e geralmente referentes a populações de grandes centros. Acredita-se que isso ocorra pela não existência, até o momento, de sistemas integrados de notificação de diagnóstico das DII. Um número cada vez maior de estudos regionais vem sendo realizados, o que pode, ainda que de maneira não linear, fornecer melhores dados sobre a prevalência e incidência das DII no Brasil 24. VICTORIA et al. enfatizam a dificuldade de se realizar estudos epidemiológicos sobre DII no Brasil devido a possibilidade destas doença terem um início insidioso e dificuldade da população no acesso a rede de saúde, o que torna difícil determinar os agentes que possivelmente atuaram no início da doença. Outro fato que dificulta é o amplo espectro de diagnósticos diferenciais, incluindo infecções intestinais e doenças funcionais 25.1.3. Classificação das DII Atualmente, a classificação mais comumente utilizada para DC é a de Montreal, proposta em 2005 no Congresso Mundial de Gastroenterologia 26-27, que refinou a classificação de Viena (1998) 28. Na classificação de Montreal (Quadro 1), três categorias foram estabelecidas para caracterização dos fenótipos da doença: idade ao diagnóstico; localização e comportamento; além de introduzir o modificador "p" para indicar quando ocorre doença perianal, independentemente das outras variáveis para a presença de lesões perineais 26. Quadro 1: Classificação de Montreal para os fenótipos da DC

CATEGORIA CARACTERÍSTICAS

Idade A1: 16 anos A2: 17 - 40 anos A3: > 40 anos

Localização L1: Íleo terminal, com ou sem envolvimento ceco. L2: Cóloons L3: Íleo e cóloons L4: Trato gastrointestinal superior (proximalmente ao íleo terminal)

Modificador L4: associação com L1, L2 ou L3

Comportamento B1: não estenosante e não penetrante B2: estenosante B3: penetrante

Modificador "p" Envolvimento perianal

Para a classificação da RCUI foi utilizada a extensão da doença no exame endoscópico: distal (proctite, proctossigmoidite), colite esquerda e pancolite (Quadro 2).

Quadro 2- Classificação da RCUI

CLASSIFICAÇÃO: LOCALIZAÇÃO: Distal Proctite e proctossigmoidite Colite esquerda Cólon esquerdo e reto Pancolite

Todo o cólon e reto

1.4. Tratamento Os principais objetivos do tratamento das DII são a melhora na qualidade de vida, a preservação das funções intestinais e a manutenção do paciente em remissão clínica e endoscópica da doença 30-31. As principais classes farmacológicas disponíveis são aminossalicilatos, antibióticos, corticoides, imunossupressões e terapia biológica 32-33. Os derivados dos aminossalicilatos podem ser utilizados nos quadros leves e moderados da DC e RCUI, especialmente quando há acometimento colorretal da doença 34. Os corticoides devem ser empregados apenas nas exacerbações da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Página 03 de 08



Continuação do Parecer: 3.265.851

doença, por curto período de tempo, sempre tentando substituí-los o mais rápido possível. Os dois antibióticos mais comumente utilizados são a ciprofloxacino e metronidazol, indicados principalmente na DC perianal³⁵⁻³⁶. Nas doenças moderadas a graves, mas sem grandes repercussões clínicas, e na DC penetrante ou com doença residual após tratamento cirúrgico, pode-se optar pelo uso de imunossuppressores. A primeira escolha é azatioprina ou 6-mercaptopurina, seguida do metotrexato e ciclosporina³⁷. Em relação à terapia biológica, o Infliximabe foi o primeiro a ser aprovado para o tratamento das DII, inicialmente para DC e depois para RCUI. Consiste em um anticorpo monoclonal anti- TNF, assim como o Adalimumabe e o Certolizumabe pegol. E atualmente, temos outros biológicos com diferentes mecanismos de ação tais como o Vedolizumabe (anti-integrina 47) e Ustekinumabe (anti-interleucina IL12/23) ³⁷⁻⁴⁰. Cerca de 10% a 30% dos pacientes com RCUI são submetidos a tratamento cirúrgico, sendo as principais indicações cirúrgicas: intratabilidade clínica, hemorragia maciça, megacólon tóxico, manifestações extraintestinais não responsivas ao tratamento clínico e ocorrência de displasia (s) e/ou câncer⁴¹⁻⁴². Quanto a DC, 70% a 80% dos pacientes são submetidos a algum procedimento cirúrgico durante a evolução da doença. As indicações absolutas de cirurgia são: perfuração em cavidade livre, hemorragia maciça e obstrução intestinal que não responde a tratamento clínico⁴³. Hipótese: Identificar a taxa de prevalência e as características das Doenças Inflamatórias Intestinais em um Serviço de Referência.

Metodologia Proposta:

Análise retrospectiva de prontuários médicos dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais "Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes" - GASTROCENTRO – Unicamp. Será avaliado o perfil epidemiológico dos pacientes incluindo sexo, idade ao diagnóstico, idade atual, tempo de diagnóstico da doença, etnia, antecedente de tabagismo, antecedente familiar de RCUI e/ou DC e município de origem. Serão caracterizadas as principais formas de apresentação da RCUI (proctite/ retossigmoidite, colite esquerda e pancolite) e da DC (classificação de Montreal), além de tratamentos realizados (clínico e/ou cirúrgico). Os participantes também preencherão um questionário sociodemográfico, enquanto aguardam as consultas, com dados de identificação, nível de escolaridade, aspecto profissional e renda familiar.

Critério de Inclusão:

A amostra será composta pelos pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn, de ambos os sexos com idade maior que 18 anos, acompanhados no Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais "Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes" – GASTROCENTRO – Unicamp.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cgp@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.265.851

Critério de Exclusão:

Serão excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos, aqueles que não fecharam o diagnóstico de RCUI ou DC, pacientes que perderam o seguimento e aqueles que não aceitarem participar da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: -Analisar o perfil epidemiológico dos pacientes acompanhados por Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn no Serviço.-Caracterizar as principais apresentações da Retocolite Ulcerativa e da Doença de Crohn nesta população.-Identificar os tipos de tratamento realizado nestes pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo informações do pesquisador, O preenchimento do questionário sociodemográfico será feito pelo paciente e demandará cerca de 10 minutos, e será realizado nas consultas de rotina, enquanto aguarda o atendimento médico. Isto poderá causar certo desconforto e perda de 10 minutos de suas atividades. Os demais dados serão coletados por meio da análise de prontuários médicos. Não há outros riscos previsíveis; a cada paciente será atribuído um número e só os pesquisadores terão acesso aos integrantes. Não serão divulgados dados que possam identificar os participantes.

Benefícios:

Não haverá benefícios diretos aos participantes da pesquisa. Os dados adquiridos com os resultados da pesquisa serão útil para se estabelecer o perfil dos pacientes acompanhados no nosso Serviço, que é um centro de referência nacional.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O trabalho intitulado "PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA" tem como pesquisador responsável a Dra Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono e o tema será tese de mestrado da aluna Luiza Maria Pilau Fucilini, orientada, e trata-se de um levantamento epidemiológico de pacientes em tratamento com diagnóstico de Retocolite Ulcerativa ou Doença de Crohn no Hospital das Clínicas da UNICAMP. Parte da pesquisa será feita através da análise retrospectiva de prontuários médicos dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Doenças Inflammatoryas Intestinais.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.265.851

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos:

- 1-Folha de rosto;
- 2-Projeto detalhado;
- 3-Informações básicas do projeto;
- 4-TCLE;
- 5-Comprovante de vínculo;
- 6-Carta resposta.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Página 06 de 08



Continuação do Parecer: 3.265.851

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1215014.pdf	07/04/2019 23:52:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	brochura_abril.pdf	07/04/2019 23:51:43	LUIZA MARIA PILAU FUCILINI	Aceito
Outros	carta_unicamp_corrigida.pdf	07/04/2019 23:50:28	LUIZA MARIA PILAU FUCILINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	07/04/2019 23:47:08	LUIZA MARIA PILAU FUCILINI	Aceito
Outros	identidade.jpg	18/10/2018 12:42:03	Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	08/09/2018 19:31:39	Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Página 07 de 08



Continuação do Parecer: 3.265.851

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 15 de Abril de 2019

Assinado por:

Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br