



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**Rodrigo Galhardi Gasparini**

**Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias  
Intestinais no Estado de São Paulo - Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Doutor em Bases Gerais da Cirurgia

Orientador: Prof. Dr. Rogério Saad Hossne

**Botucatu**  
**2018**

Rodrigo Galhardi Gasparini

Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias  
Intestinais no Estado de  
São Paulo - Brasil

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Doutor em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientador : Prof. Dr. Rogério Saad Hossne

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Gasparini, Rodrigo Galhardi.

Incidência e prevalência de doenças inflamatórias intestinais no Estado de São Paulo e no Brasil / Rodrigo Galhardi Gasparini. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rogério Saad Hossne

Capes: 40102068

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Crohn, Doença de. 3. Proctocolite. 4. Epidemiologia.

Palavras-chave: Doença de Crohn; Doenças Inflamatórias Intestinais; Epidemiologia; Retocolite Ulcerativa.

### **Informações para Biblioteca Digital**

**Título em outro idioma:** Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Diseases in the State of São Paulo – Brazil

**Palavras-chave em inglês:**

Inflammatory bowel disease

Crohn's disease

Ulcerative colitis

Epidemiology

**Banca examinadora:**

Rogério Saad Hossne (Orientador)

Lígia Yukie Sasaki

Fernando Gomes Romeiro

Wilson Roberto Catapani

Aderson de Moura Cintra Damião

**Data da defesa:** 23/02/2018

**Programa de Pós-Graduação :** Bases Gerais da Cirurgia

À minha esposa,  
Ana Raquel Smaniotti Martins Gasparini,  
pelo seu amor, lealdade, dedicação e paciência  
em todos os momentos, especialmente nos mais difíceis,  
aos meus filhos Lucas e Natália,  
razão da minha existência,  
e aos meus pais,  
José Antônio Gasparini e Maria Salete Galhardi Gasparini  
pelo incondicional amor que tiveram por mim,  
pelo estímulo à minha formação e  
pelos exemplos que me fizeram uma pessoa melhor.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao querido orientador Professor Doutor Rogério Saad-Hossne, por sua amizade, competência e seus ricos ensinamentos durante todo o doutorado.

À querida Professora Doutora Lígia Yukie Sasaki, pelo incentivo e pelo exemplo de competência e dedicação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, por partilharem seus conhecimentos.

A todos os funcionários da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP que, com seus trabalhos cotidianos, tornaram possível a produção do presente trabalho.

Aos professores da banca de qualificação Prof. Dr. Luis Henrique Cury Saad e Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro, e aos que estiveram presentes na banca de defesa, Prof<sup>a</sup>. Dra. Lígia Yukie Sasaki, Prof. Dr. Wilson Roberto Catapani, Prof. Dr. Aderson de Moura Cintra Damião e Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro, agradeço as suas preciosas considerações ao presente trabalho e generosas sugestões de aprimoramento.

A Sra. Márcia Fonseca Piagentini Cruz, pela paciência e disposição para sempre ajudar.

Aos Srs. Vanderlei Scaquette e Cristovam Herculiani, por dispor de seu pouco tempo livre em prol deste estudo.

Às Sras. Letícia Giroto, Karina de Oliveira Fatel Martins, Kamila Lima e Silva, Alexandra Mariano Fidêncio Casarini, e ao Sr. Victor Hugo Costa Travassos da Rosa, sem os quais este estudo não seria possível.

Aos meus Irmãos Guilherme e Fábio, por caminharem ao meu lado, mesmo quando distantes.

Aos amigos Ricardo de Alvares Goulart e Sandra Maria Barbalho, parceiros incondicionais nesta jornada.

Enfim, a todos que contribuíram para a realização desta pesquisa das mais diversas maneiras.

Muito Obrigado !

“So close no matter how far  
It couldn't be much more from the heart  
Forever trusting who we are  
And nothing else matters”

**James Hetfield / Lars Ulrich**

## RESUMO

**Introdução:** As Doenças inflamatórias intestinais (DII), que tem como principais entidades a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC), tem altas taxas

de incidência e prevalência em países desenvolvidos, especialmente da Europa e América do Norte, porém com aumento progressivo de sua frequência em todas os continentes. Este estudo visa estimar as taxas de incidência e prevalência das DII no Estado de São Paulo, Brasil, entre os anos de 2012 e 2015, e correlacionar os resultados com dados nacionais sobre estas doenças.

**Material e Método:** Este é um estudo observacional analítico, do tipo descritivo e transversal. Foram incluídos dados epidemiológicos de 22.638 pacientes que iniciaram seu tratamento para Doença Inflamatória Intestinal através do programa de fornecimento gratuito de medicamentos do Estado de São Paulo, entre os anos de 2012 e 2015. As variáveis analisadas foram a data do início do tratamento, o diagnóstico clínico (DC ou RCU), a idade, gênero, cor/raça/etnia dos pacientes, assim como sua região de residência no Estado de São Paulo. As análises estatísticas incluíram média e desvio padrão para variáveis quantitativas. O nível de significância adotado foi de 1%

**Resultados:** A taxa de incidência de DII no Estado de São Paulo foi, em média, de 13,31 casos novos / 100.000 habitantes / ano, enquanto a prevalência de DII no Estado de São Paulo foi de 52,5 casos / 100.000 habitantes. Os portadores de DC somavam 10.451 (46,16%), e os de RCU somavam 12.187 (53,83%), de 1 a 97 anos de idade, com média de 45,5 anos (DP = 16,7), sendo 9.124 (40,30%) do sexo masculino e 13.514 (59,70%) do sexo feminino.

**Conclusão:** Este estudo demonstrou aumento das taxas de incidência e prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo.

## ABSTRACT



**Introduction:** Inflammatory bowel disease (IBD), which has as its main entities Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease (CD), have high rates of incidence and

prevalence in developed countries, especially in Europe and North America, but with increasing frequency in all continents.

This study aims to verify the incidence and prevalence rates of IBD in São Paulo State, Brazil, between the years 2012 and 2015, and correlate with the national data on these diseases.

**Casuistic and Methods:** This is an observational, descriptive and cross-sectional study. We included data from 22.638 patients who started their treatment for Inflammatory Bowel Disease through the Program of free medication supply of São Paulo State, between the years of 2012 and 2015. The variables analyzed were the date of beginning of treatment with drugs provided by the clinical diagnosis (CD or UC), the age, gender, color/race/ethnicity of the patients, as well as their region of residence in São Paulo State. Statistical analyses included mean and standard deviations for quantitative variables. The level of significance adopted was 1%

**Results:** The incidence rate of IBD in the State of São Paulo was 13.31 new cases / 100.000 inhabitants per year, while the overall prevalence of IBD in the state of São Paulo was 52,5 cases/100.000 inhabitants. The patients with CD were 10,451 (46.16%), and those with UC were 12,187 (53.83%), from 1 to 97 years of age, with a mean of 45.5 years (SD = 16.7), of wich 9,124 (40.30%) were male and 13,514 (59.70%) were female.

**Conclusion:** This study demonstrated an increase in the incidence and prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the State of São Paulo..

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

---

**BioStat:** Sistema para cálculos estatísticos desenvolvido por Manuel Ayres.

**CAAE:** Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

**CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa

**CI:** Colite indeterminada

**CID:** Código internacional de doença

**CNC:** Colite não classificada

**CNS:** Carteira nacional de saúde

**CPF:** Cadastro de pessoa física

**DBase III:** Sistema de gerenciamento de bases de dados, que manipulam informações na forma de registros e campos. É uma marca comercial da dataBased Intelligence, Inc.

**DC:** Doença de Crohn

**DII:** Doença inflamatória intestinal

**DIIs:** Doenças inflamatórias intestinais

**DP:** Desvio padrão

**DRS:** Departamento Regional de Saúde

**et al. (e col.):** Demais autores

**EUA:** Estados Unidos da América

**Excel:** Sistema desenvolvido pela empresa Microsoft, amplamente usado por empresas e particulares para a realização de operações financeiras e contábilísticas usando planilhas eletrônicas.

**FMB:** Faculdade de Medicina de Botucatu

**FME:** Farmácias de Medicamentos Especializados

**HCFMUSP:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**IBGE:** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**IC:** Intervalo de confiança

**MEDEX:** Medicine Dispensation Programin Exceptional Character

**N:** Tamanho da amostra

**NETi:** Núcleo Especializado em Tecnologia da Informação

**OPM:** Órteses, próteses e materiais especiais

**p:** Probabilidade

**PCDT:** Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

**RCUI:** Retocolite ulcerativa idiopática

**SEADE:** Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**UNESP:** Universidade Estadual Paulista

## LISTA DE SINAIS E SÍMBOLOS

---

=	Igual a
>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior ou igual a
≤	Menor ou igual a
$\chi^2$	Qui-quadrado
%	Porcentagem

<b>Tabela 1</b>	Prevalência da DII no Estado de São Paulo, global e com distribuição por gênero, em casos por 100.000 habitantes.....	64
-----------------	---	----

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1</b> Evolução temporal da DC nos diversos países e continentes, abrangendo três períodos: antes de 1960, de 1960 a 1979 e de 1980 a 2008, segundo Molodecky e col.....	41
<b>Figura 2</b> Evolução temporal da RCUI nos diversos países e continentes, abrangendo três períodos: antes de 1960, de 1960 a 1979 e de 1980 a 2008, segundo Molodecky e col.....	42
<b>Figura 3</b> Mapa de incidência global de DC (A) e RCU (B) (NG; KAPLAN et al., 2017).....	44
<b>Figura 4</b> Mapa de prevalência global de DC (A) e RCU (B) (NG; KAPLAN et al., 2017).....	45
<b>Figura 5</b> Área de abrangência da pesquisa, correspondendo ao Estado de São Paulo.....	51
<b>Figura 6</b> Estado de São Paulo segundo Departamentos de Saúde, 2012.....	52

<b>Figura 7</b>	Distribuição dos pacientes portadores de DII, por regiões (DRS) do Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.....	73
<b>Figura 8</b>	Distribuição dos pacientes portadores de DC, por regiões (DRS) do Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.....	74
<b>Figura 9</b>	Distribuição dos pacientes portadores de RCUI, por regiões (DRS) do Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.....	75

## LISTA DE QUADROS

---

Pág.

<b>Quadro 1</b>	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde.....	54
-----------------	--	----

	Pág.
<b>Gráfico 1</b> Distribuição dos pacientes portadores de DII segundo diagnóstico de DC e RCUI, Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.....	61
<b>Gráfico 2</b> Incidência anual das DII no Estado de São Paulo, em casos novos por 100.000 habitantes/ano, 2012-2015.....	62
<b>Gráfico 3</b> Incidência anual de DC no Estado de São Paulo, em casos novos por 100.000 habitantes/ano, 2012-2015.....	63
<b>Gráfico 4</b> Incidência anual de RCU no Estado de São Paulo, em casos novos por 100.000 habitantes/ano, 2012-2015.....	64
<b>Gráfico 5</b> Distribuição dos pacientes portadores de DII (N=22.638), segundo faixa etária, Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.....	65

<b>Gráfico 6</b>	Distribuição dos pacientes portadores de DC (N=10.451), segundo faixa etária, Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.....	66
<b>Gráfico 7</b>	Distribuição dos pacientes portadores de RCU (N=12.187), segundo faixa etária, Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.....	66
<b>Gráfico 8</b>	Distribuição dos pacientes portadores de DII (N=22.638), segundo gênero, masculino (N=9.124) e feminino (N=13.514), Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.....	67
<b>Gráfico 9</b> A, B, C, D	Distribuição dos pacientes portadores de DII, segundo gênero, masculino (N=9.124) e feminino (N=13.514), e ano (2012, 2013, 2014 e 2015), Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.....	69
<b>Gráfico 10</b>	Incidência anual de DC no Estado de São Paulo, em casos novos por 100.000 habitantes/ano, com distribuição por gênero, 2012-2015.....	70
<b>Gráfico 11</b>	Incidência anual de RCU no Estado de São Paulo, em casos novos por 100.000 habitantes/ ano, com distribuição por gênero, 2012-2015.....	71

**Gráfico 12** Distribuição dos pacientes portadores de DII, segundo cor/raça/etnia (autodeclarada), em branca (N=4.245), parda (N=645), preta (N=157), amarela (N=58), indígena (N=39) e sem informação (N=17.494), Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.....

72

	<b>Pág.</b>
Resumo.....	8
Abstract.....	10
1- Introdução.....	25
1.1 - Doenças inflamatórias intestinais.....	26
1.2 - Retocolite Ulcerativa.....	27
1.3 - Doença de Crohn.....	30
2 - Epidemiologia.....	35
2.1 – Epidemiologia.....	36
2.2 - Epidemiologia e DII.....	39
3 - Objetivos.....	47
3.1- Objetivo geral.....	48
3.2- Objetivos específicos.....	48
4- Material e Método.....	49
4.1 - Delineamento.....	50
4.2 - Local do estudo.....	51
4.3 - População do estudo.....	53
4.4 - Fonte de dados.....	54
4.5 - Variáveis estudadas.....	57
4.6 - Processamento de dados e análise estatística.....	58
4.7 - Ética.....	59
5 - Resultados.....	60
6 - Discussão.....	76

7 - Conclusões.....	83
8 - Referências Bibliográficas.....	85

## 1-INTRODUÇÃO

## **1.1- Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)**

Ao conjunto de inflamações intestinais de causas não totalmente esclarecidas dá-se a designação de doenças inflamatórias intestinais. A Retocolite ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC) suas principais representantes, com características fisiopatogênicas, fisiopatológicas, clínicas, patológicas e terapêuticas distintas e individuais (QUILICI, 2002). Os casos onde a diferenciação entre as duas enfermidades não pode ser feita, são denominadas “Colite indeterminada” (CI) ou “Colite Não Classificada” (CNC) (BAUMGART, 2017).

Estas enfermidades diferem quanto a sua localização e ao comprometimento intestinal. Consensualmente, acredita-se que fatores genéticos tornam os indivíduos susceptíveis ao desenvolvimento da doença, e fatores ambientais, como dieta, microbiota intestinal, condições higiênicas e sanitárias, sejam os fatores responsáveis pelo desencadeamento das mesmas. Os fatores de aumento da susceptibilidade ainda precisam ser melhor estudados e estabelecidos (SPEHLMAN, 2008).

## 1.2- Retocolite ulcerativa (RCU)

No século IV a.C, Hipócrates, no livro *Corpus Hippocraticum peri Syriggon*, bem como Aretius de Cappadocia e Soranus de Éfesus, no séculos II d.C., entre outros, descreveram um tipo de diarreia crônica associada a evacuações sanguinolentas e ulcerações no cólon com características diferentes de outros tipos de diarreia conhecidas na época, enfermidade esta com características clínicas semelhantes a RCU (QUILICI, 2002).

Porém foi Samuel Wilks, em 1859, que descreveu a doença como entidade nosológica, através de carta encaminhada ao *Medical Times and Gazzete*; em 1862, Habershon descreve os clássicos pseudopólipos da RCU em seu livro *Doenças do Abdome*. Novamente Wilks, auxiliado por Moxon, em 1875, definiu a doença como entidade patológica específica, denominada por ele de “inflamação do intestino grosso ou colite idiopática”, distinguindo-a de outras doenças inflamatórias intestinais (disentéricas) já bem conhecidas no século XIX (REIS NETO, 2000).

Em 1885, Sir Willian Allchin fez a distinção entre a RCU e as colites específicas (SOUZA, 2008). No final do século XIX, surgiu a possibilidade de uma terapêutica cirúrgica para esta pouco conhecida enfermidade, com a confecção de uma colostomia para irrigação do cólon inflamado, em uma paciente portadora de RCU, tratamento este realizado por Mayo-Robson, em 1893.

Apenas em 1931, Sir Arthur Hurst fez uma completa descrição das características patológicas e endoscópicas da doença, através de uma retossigmoidoscopia. A confirmação de que a RCU e a DC eram entidades patogênicas diferentes ocorreu em 1961, por Lockhart-Mummery e Morson, quando apresentaram descrição detalhada dos achados clínicos e patológicos destas duas doenças, incluindo a caracterização da doença segmentar e da inflamação granulomatosa (QUILICI, 2002).

A RCU se caracteriza por processo inflamatório crônico limitado à camada mucosa do cólon, iniciando-se a partir do reto distal (proctite), podendo se estender para segmentos colônicos proximais, até o total acometimento do intestino grosso (pancolite). O acometimento da mucosa tem característica simétrica e contínua, em sentido proximal, sem áreas livres do processo inflamatório, com clara diferenciação das áreas acometidas em relação às áreas saudáveis adjacentes (QUILICI; MISZPUTEN, 2010).

O processo inflamatório pode ter gradação de leve, moderada a grave intensidade, com curso clínico caracterizado por períodos de exacerbação intercalados com outros de remissão. Há ainda a forma cataclísmica da doença, chamada colite fulminante (PARENTE, 2015).

As manifestações clínicas mais frequentes desta enfermidade são a diarreia muco-sanguinolenta, acompanhada de cólicas intestinais, urgência evacuatória, tenesmo, e sintomas sistêmicos como febre, inapetência, astenia e emagrecimento.

A confirmação diagnóstica da RCU fundamenta-se na anamnese e exame físico, exames laboratoriais, avaliação radiológica, endoscópica e histológica. Os exames laboratoriais são inespecíficos, porém usados na avaliação global do

paciente. As alterações mais frequentes são a anemia pela dificuldade de absorção ou perda sanguínea, leucocitose, plaquetose, hipopotassemia em casos de diarreia intensa e aumento progressivo da PCR e VHS, além de elevação dos níveis de calprotectina e lactoferrina fecais (MARANHÃO, 2015).

Nas formas graves da doença, uma radiografia simples do abdome pode demonstrar encurtamento do cólon, redução ou ausência das haustrações e alterações do relevo mucoso (QUILICI; MISZPUTEN, 2010).

Os exames endoscópicos para confirmação diagnóstica da RCU são a retossigmoidoscopia e a colonoscopia, com realização de biópsias de reto e cólons, e análise anátomo-patológica dos espécimes (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

As principais características endoscópicas, em menor ou maior quantidade, dependendo da gravidade da doença, são a perda do padrão vascular submucoso, eritema, granulosidade, friabilidade, erosões, ulcerações e sangramento espontâneo. Os principais aspectos patológicos são a distorção da arquitetura de criptas, abscessos de criptas, infiltrado linfoplasmocitário e eosinofílico na lâmina própria, depleção de mucina, agregados linfoides, erosões e ulcerações na mucosa (PARENTE, 2014).

### 1.3- Doença de Crohn (DC)

A enfermidade conhecida hoje como Doença de Crohn (DC) não é uma afecção nova. Relatos sobre ela são encontrados desde a Grécia antiga e Alexandria, quando era provavelmente confundida com as enterocolites causadas por doenças parasitárias. Soranus de Éfesus (170 d.C.) descreveu em seu livro uma afecção muito semelhante à DC (QUILICI, 2002).

Em 1813, os Drs. Charles Combe e William Saunders publicaram um caso ilustrado de paciente portador de estenose de íleo com intenso processo inflamatório; N. Moore, em 1882, foi um dos primeiros a publicar os achados macroscópicos e microscópicos de um paciente com obstrução intestinal e presença de intenso processo inflamatório infiltrativo crônico. As publicações de T.K. Dalziel, na Escócia, em 1913, de pouca repercussão, que descreveu retrospectivamente nove pacientes operados por ele que apresentavam a doença envolvendo jejuno e íleo, bem como em cólons transversos e sigmoide, comentando seu prognóstico ruim, a menos que fosse operada precocemente; de Eli Moschcowitz e A.O. Wilenski, nos Estados Unidos da América, em 1923, também com pouca repercussão, relatando a presença de inflamação inespecífica granulomatosa com células gigantes, em uma peça cirúrgica íleo-cecal, com ausência de bactérias e caseificação, diferenciando-a da apendicite hiperplásica (QUILICI; MISZPUTEN, 2010).

A clássica publicação de Burril B. Crohn, Leon Ginzburg e Gordon D. Oppenheimer, em 1932, também nos Estados Unidos da América, “Regional ileitis: a pathologic and clinical entity”, que ganhou repercussão mundial, e acabou por ter o nome de seu primeiro autor, escolhido por ordem alfabética, associado à afecção,

principalmente por insistência de inúmeras publicações, especialmente europeias, em chama-la “Doença de Crohn”, demonstram que um longo período de tempo foi necessário até que a Doença de Crohn fosse reconhecida como uma entidade clínica, o que só aconteceu nas primeiras décadas do século XX (QUILICI; MISZPUTEN, 2010).

A Doença de Crohn, por eles denominada “ileíte regional”, caracterizava-se por um processo inflamatório subagudo ou crônico, com formação de granulomas, e tendo como apresentação clínica um largo espectro de manifestações de acordo com o comportamento predominante, ou seja, se inflamatório, estenosante ou fistulizante. Com o avanço do conhecimento sobre essa enfermidade, verificou-se que a DC não se restringia apenas ao íleo terminal, mas também acometia outros segmentos do trato digestivo.

A DC pode evoluir de forma crônica, progressiva e contínua, ou com crises intermitentes, alternadas com fases de remissão de duração variável, podendo o paciente apresentar-se assintomático em uma fase inicial da doença, porém com manifestações clínicas intensas com o acometimento de extensões maiores do trato digestivo. As lesões são transmurais e, frequentemente, salteadas, intercalando áreas doentes com outras sãs, ou seja, livres de doença (STEINWURZ, 2011).

A apresentação típica inclui envolvimento de vários segmentos do trato gastrointestinal, com localização em íleo terminal em 47% dos casos, no cólon em 28%, na região ileocolônica em 21% e no trato digestivo superior em 3% dos casos. Pode ser classificada em inflamatória em 70%, estenosante em 17% e penetrante / fistulizante em 13% dos pacientes recém diagnosticados (BAUMGART; SANDBORN, 2007).

O comprometimento perianal, com o desenvolvimento de fístulas, fissuras, plicomas, úlceras, estenoses e abscessos, pode surgir durante a evolução da DC, acometendo 30 a 40% dos portadores da doença. O aparecimento de fístula perianal proporciona uma piora da qualidade de vida do paciente, e é um indicador de pior prognóstico da doença (LOUZADA, 2012).

O quadro clínico da DC é heterogêneo, e caracteriza-se por sintomas gastrointestinais, extraintestinais ou a combinação de ambos. Tipicamente incluem dor abdominal, diarreia (muitas vezes com muco e / ou sangue), tenesmo, emagrecimento, podendo ainda apresentar febre, anorexia e mal estar geral. Pode evoluir para o surgimento de abscessos, fístulas (muitas vezes perianais) e obstrução intestinal por estenoses (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

As manifestações extraintestinais podem cursar com comprometimento articular (artralgia, espondilite, sacroiliíte e outras artrites), dermatológico (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), hepático (colangite esclerosante), oftalmológico (esclerite, uveíte), entre outros (STEINWURZ, 2011).

A confirmação diagnóstica da DC, de modo geral, há que se basear na anamnese e exame físico, exames laboratoriais, avaliação endoscópica, radiológica e histológica (HA, 2015). Os exames laboratoriais, na DC, são inespecíficos, e, por esta razão, não definem o diagnóstico, porém são úteis na avaliação do grau de inflamação, deficiências nutricionais, alterações hematológicas e infecciosas. Habitualmente, os pacientes apresentam provas de atividade inflamatória elevadas (PCR e VHS), anemia, hipoalbuminemia, além de elevação dos níveis de calprotectina e lactoferrina fecais. Os exames coprológicos e coproculturas são indicados para diferenciar a doença de causas infecciosas de diarreia (parasitárias,

bacterianas ou virais), além da pesquisa de sangue oculto nas fezes, que podem dar suporte à indicação de uma colonoscopia (STEIN, 2014).

A avaliação endoscópica é de extrema importância na confirmação diagnóstica da DC. Uma vez que a doença acomete cólon e íleo em aproximadamente 80% dos casos, a ileocolonosopia se apresenta como método muito sensível, além de proporcionar a possibilidade da coleta de amostras para estudos anátomo-patológicos. As lesões encontradas variam de lesões aftóides isoladas a grandes ulcerações profundas, lineares ou serpiginosas, acometendo de forma assimétrica a mucosa do trato gastrointestinal, com áreas macroscopicamente normais entremeadas por áreas com processo inflamatório ativo, podendo ainda apresentar-se com clássico aspecto de “pedras de calçamento” ou “cobblestones” (TROMM; MAY, 2012; MORSOLETTA, 2010).

A enteroscopia permite uma melhor exploração do intestino delgado. O exame é feito através do enteroscópio, um tubo mais fino e longo do que os endoscópios convencionais. As técnicas de inserção mais utilizadas são a enteroscopia de duplo-balão, com balão único e em espiral, todas elas utilizando um dispositivo chamado "overtube" que permite plissar o intestino delgado, possibilitando assim a análise de todos os seus segmentos. Pode ser realizado peroral, quando se objetiva visualizar segmentos mais proximais do intestino delgado (duodeno e jejuno), ou através do ânus, quando se objetiva avaliar o intestino delgado distal (íleo) (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

A cápsula endoscópica é também um método que auxilia na visualização de áreas não atingidas pelos exames endoscópicos convencionais, porém deve ser evitada em suspeitas de estenoses no trato digestivo. A avaliação radiológica é

imprescindível, não apenas para o diagnóstico de lesões no intestino delgado fora do alcance da colonoscopia, como também para avaliar a extensão da doença e a presença de focos da mesma em outras áreas do trato digestivo (STEINWURZ, 2011).

Embora métodos diagnósticos como a radiografia simples do abdome, o enema opaco e o trânsito intestinal possam trazer informações úteis, a enterografia por RNM e TC são de especial importância, pois podem também identificar os elementos morfológicos descritos em exames endoscópicos, além de serem úteis para avaliação do comprometimento transmural da DC (comprometimento da serosa, mesentério, linfonodos e vasos sanguíneos, bem como a presença de fístulas enterro-entéricas, êntero-cutâneas e perineais) (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

Os principais aspectos patológicos sugestivos de DC são o infiltrado linfoplasmocitário com densidade e distribuição heterogêneas, folículos linfóides mais periféricos e granulomas não caseosos com formação de células gigantes multinucleadas (BAUMGART; SANDBORN, 2012).

## **2- EPIDEMIOLOGIA**



## 2.1- EPIDEMIOLOGIA

As doenças crônicas são parcela crescente da medicina moderna, e os objetivos em sua abordagem não são apenas aliviar os sintomas e sua influência na vida diária dos pacientes, mas também evitar complicações a longo prazo da doença e do tratamento administrado. A epidemiologia é uma disciplina básica da saúde pública voltada para a compreensão do processo saúde-doença no âmbito de populações (SZKLO, 2002).

Como ciência, a epidemiologia fundamenta-se no raciocínio causal, mas constitui também instrumento para o desenvolvimento de políticas no setor da saúde. Sua aplicação neste caso deve levar em conta o conhecimento disponível, adequando-o às realidades locais (WALDMAN et al., 1994).

Conceitualmente, a epidemiologia é o estudo da frequência, da distribuição e dos determinantes dos estados ou eventos relacionados à saúde em específicas populações e a aplicação desses estudos no controle dos problemas de saúde. Boa parte do desenvolvimento da epidemiologia como ciência teve por objetivo final a melhoria das condições de saúde da população humana, o que demonstra o vínculo indissociável da pesquisa epidemiológica com o aprimoramento da assistência integral à saúde (WALDMAN et al., 1994, VIEIRA, 2008).

A moderna tecnologia da informação facilitou a criação de grandes bancos de dados que, combinados com a coleta de informações corretas, oferecem a possibilidade de descrever o prognóstico e o curso de longo prazo de doenças crônicas. Embora seja custoso e demorado criar e manter bases de dados, estas são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias para melhorias no tratamento das doenças (BINDER 2004).

As medidas de frequência de doença mais comumente utilizadas em epidemiologia enquadram-se em duas grandes categorias: prevalência e incidência. A prevalência mede a proporção de indivíduos de uma população que estão acometidos pela doença em um determinado momento. É uma medida estática, como uma fotografia, relacionada a um ponto no tempo, mesmo que a coleta de dados ocorra durante dias, meses ou anos. O numerador é composto por casos ativos no momento do estudo, sejam eles recentes ou antigos (SZKLO, 2002).

A prevalência é, regra geral, o produto da incidência vezes a duração. A relação é mais aparente em doenças crônicas e estáveis, e pode ser determinada por uma única pesquisa (WAGNER, 1998).

A fórmula para o cálculo da prevalência ( P ) é:

$$P = \frac{\text{número de indivíduos afetados em um determinado momento}}{\text{Total de indivíduos estudados}} \times 100.000$$

Taxas de incidência são de difícil mensuração. Uma população definida, inicialmente livre da doença em questão, deve ser acompanhada por um período de tempo, com o intuito de verificar a taxa de aparecimento de novos casos. Refere-se ao número de novos casos que ocorrem em uma população de indivíduos durante um determinado período de tempo (WAGNER, 1998).

Em estudos observacionais, para levar em conta períodos variáveis de seguimento, utiliza-se uma medida específica chamada “taxa de incidência” , também conhecida como “densidade de incidência”, considerada como sendo a taxa instantânea de desenvolvimento da doença por unidade de tempo (WAGNER, 1998; SZKLO, 2002).

A fórmula da taxa de incidência ( I ) é:

$$I = \frac{\text{número de casos novos detectados / ano}}{\text{Total de indivíduos estudados}} \times 100.000$$

## 2.2- EPIDEMIOLOGIA E DII

As doenças inflamatórias intestinais podem acometer indivíduos de todas as faixas etárias, porém afetam principalmente pessoas jovens. A maior taxa de incidência da Doença de Crohn ocorre entre a segunda e terceira décadas de vida; na Retocolite ulcerativa, a maior taxa ocorre entre a terceira e quarta décadas, podendo continuar elevada até a sétima década, especialmente no sexo masculino (BERNSTEIN et al., 2010). Tem sido encontrada pouca diferença entre os gêneros masculino e feminino nas taxas de doenças inflamatórias intestinais, com distribuição relativamente equalizada entre os sexos, considerados múltiplos estudos (PONDER; LONG, 2013, M'KOMA, 2013).

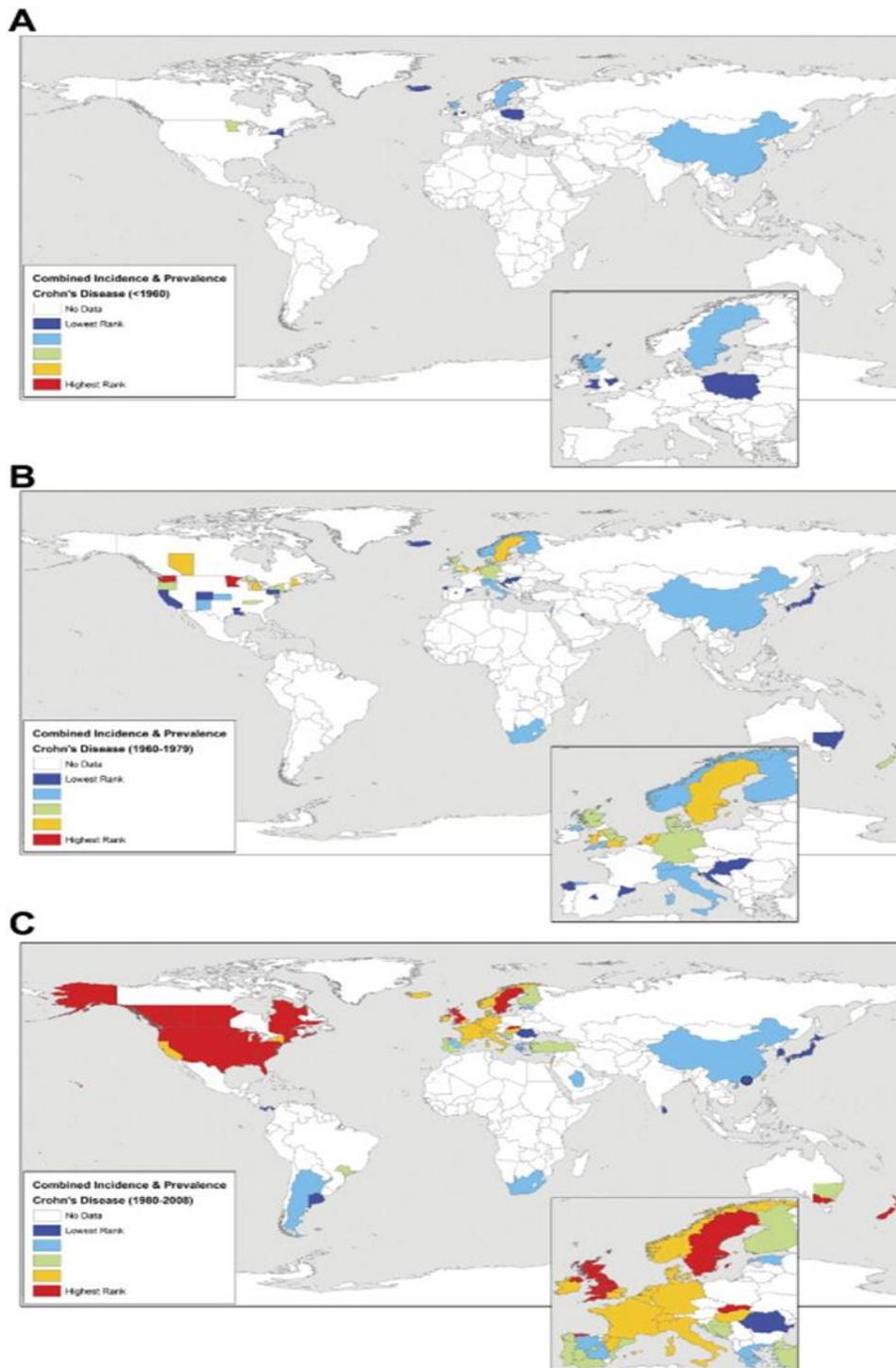
A ocorrência de DII é um processo contínuo. Estas estão presentes em todo o mundo, mas sua distribuição, tanto em incidência como em prevalência, não é homogênea (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

Embora os fatores que contribuem para o desenvolvimento das DII permaneçam não totalmente elucidados, estas são, há muito tempo, consideradas doenças de populações desenvolvidas, com o estilo de vida ocidental contribuindo fortemente para seu desenvolvimento e taxas de incidência e prevalência elevadas em regiões como a América do Norte e Norte Europeu. Nos últimos anos, porém, observaram-se mudanças na clássica distribuição geográfica das DII, com taxas crescentes de incidência e prevalência em regiões tradicionalmente de pouca incidência, como a Ásia, América do Sul, sul e leste da Europa, sendo cada vez mais as DII consideradas doenças globais emergentes (BURISH; MUNKHOLM, 2013; BERNSTEIN et al., 2008; GOH et al., 2009) .

Entretanto, os dados epidemiológicos publicados em todo o mundo não são fidedignos ao mensurar a real dimensão do problema, devido a grande heterogeneidade das características das DII, da disponibilidade de métodos diagnósticos, da experiência dos profissionais envolvidos e do sistema de informações e notificações de doenças nas diversas regiões do planeta (BERNSTEIN et al., 2008).

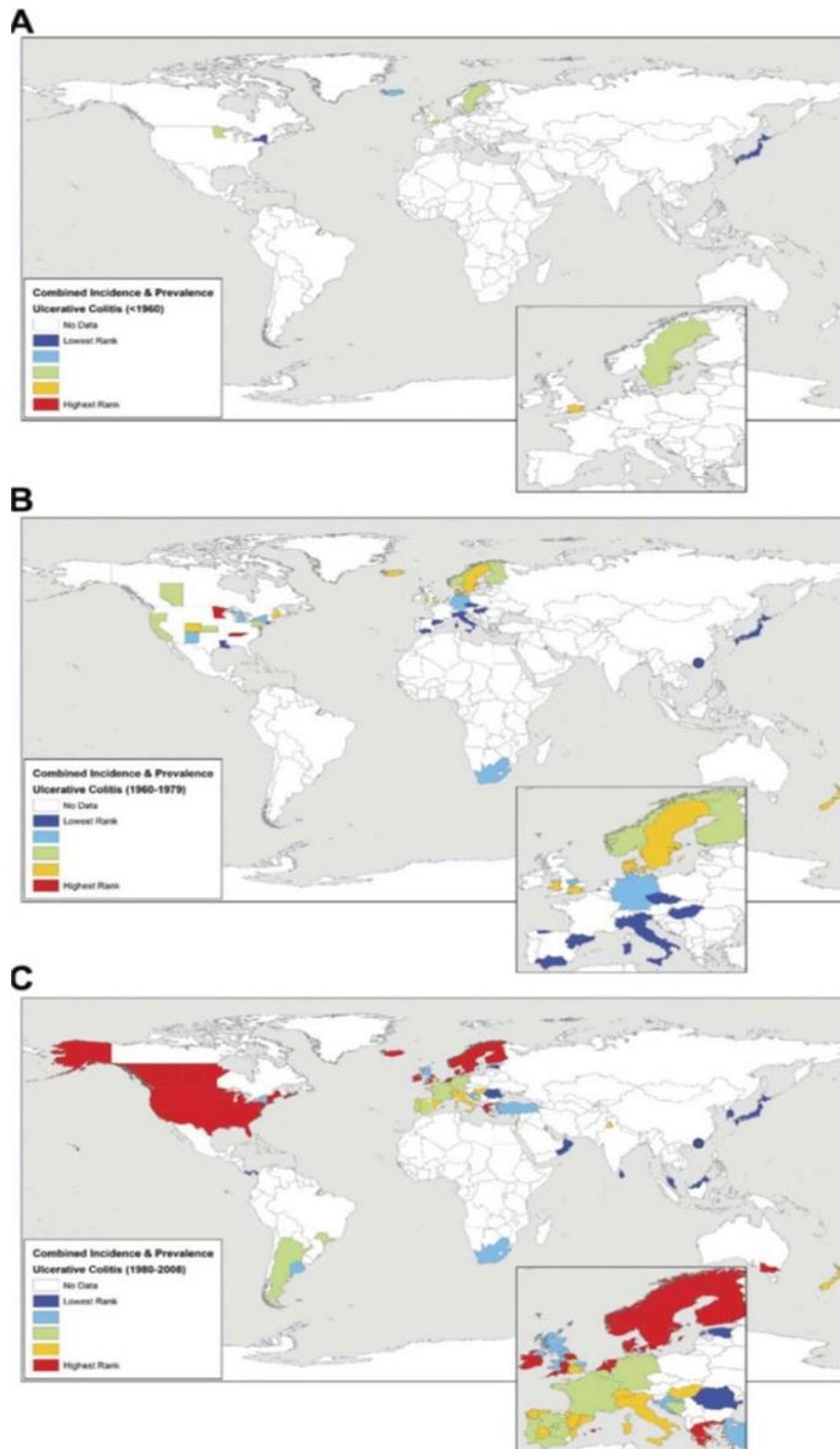
A condução de estudos epidemiológicos sobre DII pode ser particularmente difícil devido a possibilidade destas doença terem um início gradual, e da assistência médica não ser acessada ao mesmo tempo, o que torna difícil determinar os agentes que possivelmente atuaram no início da atividade da doença. A falta de critérios universalmente aceitos para o diagnóstico das DII, e o fato de que o diagnóstico diferencial é amplo, incluindo infecções intestinais, infestações intestinais e doenças funcionais frequentemente encontradas na população de muitos países, pode levar a erros diagnósticos (VICTORIA; SASSAKI et al. 2009).

Apesar dos dados epidemiológicos limitados fornecidos por nações em desenvolvimento, existem evidências de que tanto a incidência como a prevalência das DII estão aumentando nestes países, como demonstrado na revisão sistemática realizada por Molodecky (Figuras 1 e 2), afetando indivíduos cada vez mais jovens em sociedades mais urbanizadas e industrializadas (MOLODECKY et. al. 2012).



Fonte: (Molodecky et al., 2012)

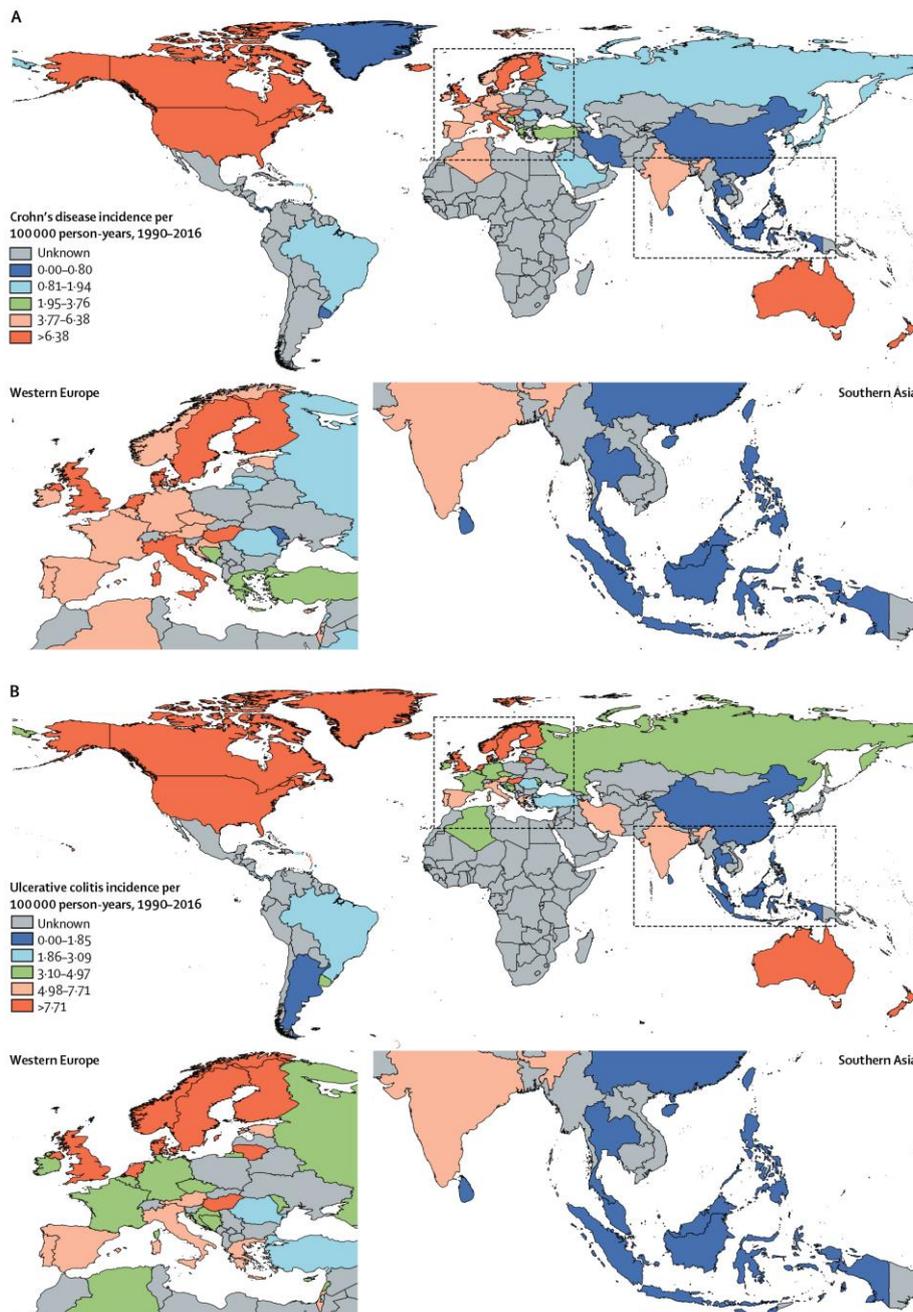
Figura 1- Combinação de incidência e prevalência mundial de Doença de Crohn (A) antes de 1960, (B) de 1960 a 1979, e (C) depois de 1980. As cores azuis correspondem a baixas taxas de incidência e prevalência, as verdes correspondem a taxas intermediárias, e as cores amarelas e vermelhas correspondem a altas taxas (MOLODECKY et al., 2012).



Fonte: (Molodecky et al., 2012)

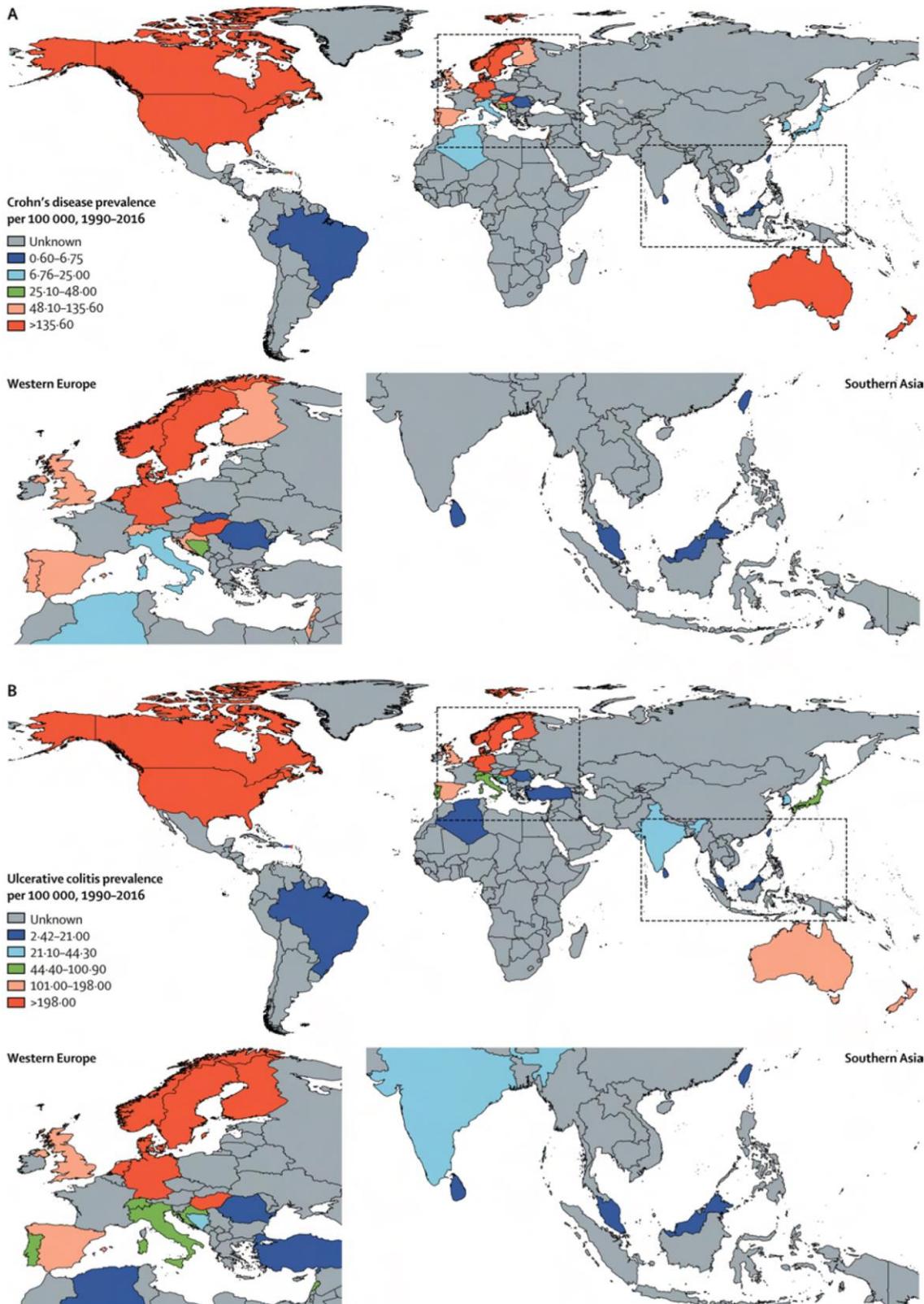
Figura 2- Combinação de incidência e prevalência mundial de Retocolite Ulcerativa (A) antes de 1960, (B) de 1960 a 1979, e (C) depois de 1980. As cores azuis correspondem a baixas taxas de incidência e prevalência, as verdes correspondem a taxas intermediárias, e as cores amarelas e vermelhas correspondem a altas taxas (MOLODECKY et al., 2012).

Os dados apresentados em revisão sistemática publicada em 2017 por Ng e Kaplan (Figuras 3 e 4), mostram tendência à estabilização da incidência de DII em nações altamente desenvolvidas, como os EUA e países europeus, com manutenção de alta prevalência, e aumento progressivo da incidência e prevalência em países em desenvolvimento, como o Brasil e alguns países dos continentes asiático e africano (NG; KAPLAN et al., 2017).



Fonte: (Ng et al., 2017)

Figura 3- Mapa de incidência global de DC (A) e RCU (B) (NG; KAPLAN et al., 2017).



Fonte: (Ng et al., 2017)

Figura 4- Mapa de prevalência global de DC (A) e RCU (B) (NG; KAPLAN et al., 2017).

O Brasil é considerado um país de baixa incidência e prevalência de DII, embora note-se um claro crescimento no volume de atendimentos e internamentos de pacientes com estas doenças, como demonstrado nos estudos de Victoria (2009), com elevação progressiva das taxas de incidência de DII entre os anos de 1986 e 2005, e de Silva (2015), com aumento progressivo do número de diagnósticos de RCU a partir da década de 1990.

Existem poucos estudos epidemiológicos nacionais, possivelmente devido à não existência até o momento de sistemas integrados de notificação de diagnóstico das DII, mas 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 (KLEINUBING-JÚNIOR et al., 2011).

### **3- OBJETIVOS**



### **3.1- OBJETIVO GERAL**

O objetivo deste estudo é estimar as taxas de Incidência e Prevalência das Doenças inflamatórias Intestinais (DII) no Estado de São Paulo, entre os anos de 2012 a 2015.

### **3.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Demonstrar as características demográficas das DII, por faixa etária, gênero, cor e região de residência no estado de São Paulo.
- Analisar estes resultados em comparação com outros dados epidemiológicos publicados.

## **4- MATERIAL E MÉTODO**



### **3.1- DELINEAMENTO**

Este é um estudo observacional analítico, com desenho concebido para ser do tipo descritivo e transversal, abordando uma coorte retrospectiva de pacientes que iniciaram seu tratamento para DII através do Programa de fornecimento de medicamentos gratuitos do Estado de São Paulo.

O momento de interesse do estudo foi estabelecido como a data em que o indivíduo acometido realizou seu cadastro inicial nas Farmácias de Medicamentos Especializados (FME) do Estado de São Paulo, com diagnóstico de DC ou RCU, definido como sendo o início da doença. Os dados demográficos e clínicos coletados nesta pesquisa se referiram a este momento estabelecido como início da doença.

### 3.2- LOCAL DO ESTUDO

O Estado de São Paulo foi a área de abrangência deste estudo. Estado mais desenvolvido da América do Sul, São Paulo, possui cerca 43 milhões de habitantes, correspondendo a 21% da população brasileira, em 645 municípios. É responsável por 28,7% do PIB brasileiro, e abriga cerca de três milhões de imigrantes, de mais de 70 diferentes nacionalidades (Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE, 2015) (Figura 5).



Figura 5: Área de abrangência da pesquisa, correspondendo ao Estado de São Paulo.

Para divisão regional do estado, foi utilizada a distribuição por Departamentos Regionais de Saúde (DRS), da Secretaria de Estado da Saúde do Governo de Estado de São Paulo, conforme representado na figura 6.



Fonte: (Secretaria de Estado da Saúde do Governo de Estado de São Paulo, 2012)

Figura 6: Estado de São Paulo segundo Departamentos de Saúde, 2012.

### **3.3- POPULAÇÃO DO ESTUDO**

A população estudada compreendeu pacientes com diagnóstico de DII, cadastrados na Farmácia de Medicamentos Especializados (FME) do Estado de São Paulo, no período entre 2012 e 2015.

Para cálculo estatístico, foi considerada a população do Estado de São Paulo estimada em 41.939.997 habitantes em 2012, (20.409.123 homens e 21.530.874 mulheres); 42.304.694 habitantes em 2013, (20.586.963 homens e 21.717.731 mulheres); 42.673.386 habitantes em 2014, (20.766.532 homens e 21.906.854 mulheres); e 43.046.555 habitantes em 2015, (20.948.275 homens e 22.098.280 mulheres), com taxa de crescimento populacional anual de 0,87%. O percentual do sexo masculino (48,66%) e feminino (51,34%) permaneceu inalterado durante o período do estudo. Do total de habitantes paulistas, 63,9% se declararam brancos, 29,1% pardos, 5,5% pretos, 1,4% amarelos e 0,1% indígenas. Apenas 5,1% da população indígena brasileira reside em São Paulo. No conjunto dos demais Estados, a composição segundo raça / cor é distinta, com população majoritariamente parda ou preta (55,2%) (Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE, 2015).

### 3.4- FONTE DE DADOS

A dispensação de medicamentos para DC e RCU é realizada nas Farmácias de Medicamentos Especializados (FME), conforme Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde (Quadro 1):

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas	Medicamentos
<b>Doença de Crohn</b> CID: K50.0, K50.1, K50.8, K50.9 Portaria SAS/MS nº 966, de 02/10/2014	Adalimumabe 40 mg injetável - seringa preenchida
	Azatioprina 50 mg - comprimido
	Infliximabe 10 mg/mL injetável - frasco-ampola com 10mL
	Mesalazina 400 mg, 500 mg e 800 mg - comprimido
	Metotrexato 25 mg/mL - injetável, ampola de 2 mL
<b>Retocolite ulcerativa</b> CID: K51.0, K51.1, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K51.9 Portaria SAS/MS nº 861, de 01/11/2002	Azatioprina 50 mg - comprimido
	Ciclosporina 25 mg, 50 mg e 100 mg - cápsula; 100 mg/mL solução oral - frasco de 50 mL
	Mesalazina 400 mg, 500 mg e 800 mg - comprimido; 250 mg, 500 mg e 1000 mg - supositório; 1 g + diluente 100 mL e 3 g + diluente 100 mL - enema
	Sulfassalazina 500 mg - comprimido

Quadro 1: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde (2014).

Foi solicitada junto a Coordenadoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, informações quanto ao sexo, data de nascimento, raça e região de domicílio dos pacientes cadastrados para dispensação dos medicamentos para DC e RCU, assim como data do primeiro cadastro do paciente na FME, para cada um dos medicamentos.

Os pacientes foram identificados por seu cadastro de pessoa física (CPF) e carteira nacional de saúde (CNS), porém, com o propósito de garantir o sigilo quanto a identidade dos envolvidos, cada paciente é apresentado por um número correspondente.

A região de origem do paciente é exibida por Departamento Regional de Saúde (DRS), o qual abrange seus municípios de domicílio

As informações apresentadas foram extraídas do Núcleo Especializado em Tecnologia da Informação HCFMUSP (NETi) e sistema MEDEX, sistema informatizado empregado para dispensação de medicamentos excepcionais nas FME do Estado de São Paulo, o qual está integrado às bases de dados do Ministério da Saúde e parametrizado com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, de 0 a 97 anos de idade, em tratamento com salicilatos, e / ou imunossupressores e / ou imunobiológicos, fornecidos pela Farmácia de Medicamentos Especializados do Estado de São Paulo, com diagnóstico de DII, com classificação internacional de doenças dos grupos K50 e K51.

Para determinação da prevalência, foram incluídos todos os pacientes cadastrados no sistema, independente da data de cadastro inicial. Para determinação da incidência, foram incluídos apenas os pacientes com cadastramento inicial para dispensação dos medicamentos entre janeiro de 2012 e dezembro de 2015.

### **3.5- VARIÁVEIS ESTUDADAS**

Foram analisadas as seguintes variáveis, todas referentes ao momento do diagnóstico:

#### **a) Variáveis clínicas:**

- Diagnóstico da DII:
  - Doença de Crohn
  - Retocolite ulcerativa

#### **b) Variáveis demográficas:**

- Idade
- Gênero
- Cor / raça / etnia
- Região de residência (DRS)

### **3.6- PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados coletados foram inicialmente importados para banco de dados DBase III, onde foram tratados, processados, tabulados e exportados para planilhas eletrônicas no programa Microsoft Excel.

A estatística foi realizada utilizando o programa BioStat 5.3, com análises de média e desvio padrão (DP) para análises quantitativas e frequências absoluta e percentual para variáveis qualitativas.

Foi aplicado o teste de aderência e independência do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson para análise de variáveis qualitativas e avaliar se as doenças seguiam uma distribuição uniforme; estimativa de média com intervalo de 99% de confiança (IC99%). A significância foi definida como  $p < 0,01$  para todos os testes.

Toda análise estatística foi orientada e revisada por estaticista.

### **3.7- ÉTICA**

Neste estudo não ocorreu coleta de material biológico dos sujeitos da pesquisa. Os dados coletados no instrumento de coleta receberam codificações, com intuito de preservar a privacidade e o anonimato dos sujeitos da pesquisa. Todos os formulários e documentos deste estudo foram confiados à guarda do pesquisador, de forma a resguardar a confidencialidade das informações ali estabelecidas.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), em conformidade com o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 33401214.5.0000.5411 (anexo 1).

Durante todas as etapas da pesquisa foram cumpridas todas as diretrizes da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

## **5- RESULTADOS**

Foram incluídos neste estudo 22.638 (vinte e dois mil, seiscentos e trinta e oito) pacientes de ambos os sexos, de 0 a 97 anos de idade, em tratamento com salicilatos, e/ou imunossupressores e/ou imunobiológicos, fornecidos pela Farmácia de Medicamentos Especializados do Estado de São Paulo, com diagnóstico de DII, com classificação internacional de doenças dos grupos K50 e K51, entre os anos de 2012 e 2015, representando 0,053% da população do Estado de São Paulo, estimada em 42.673.386 habitantes (IBGE, 2012).

Os portadores de DC somavam 10.451 (46,16%), e os de RCU somavam 12.187 (53,83%) indivíduos (Gráfico 1).

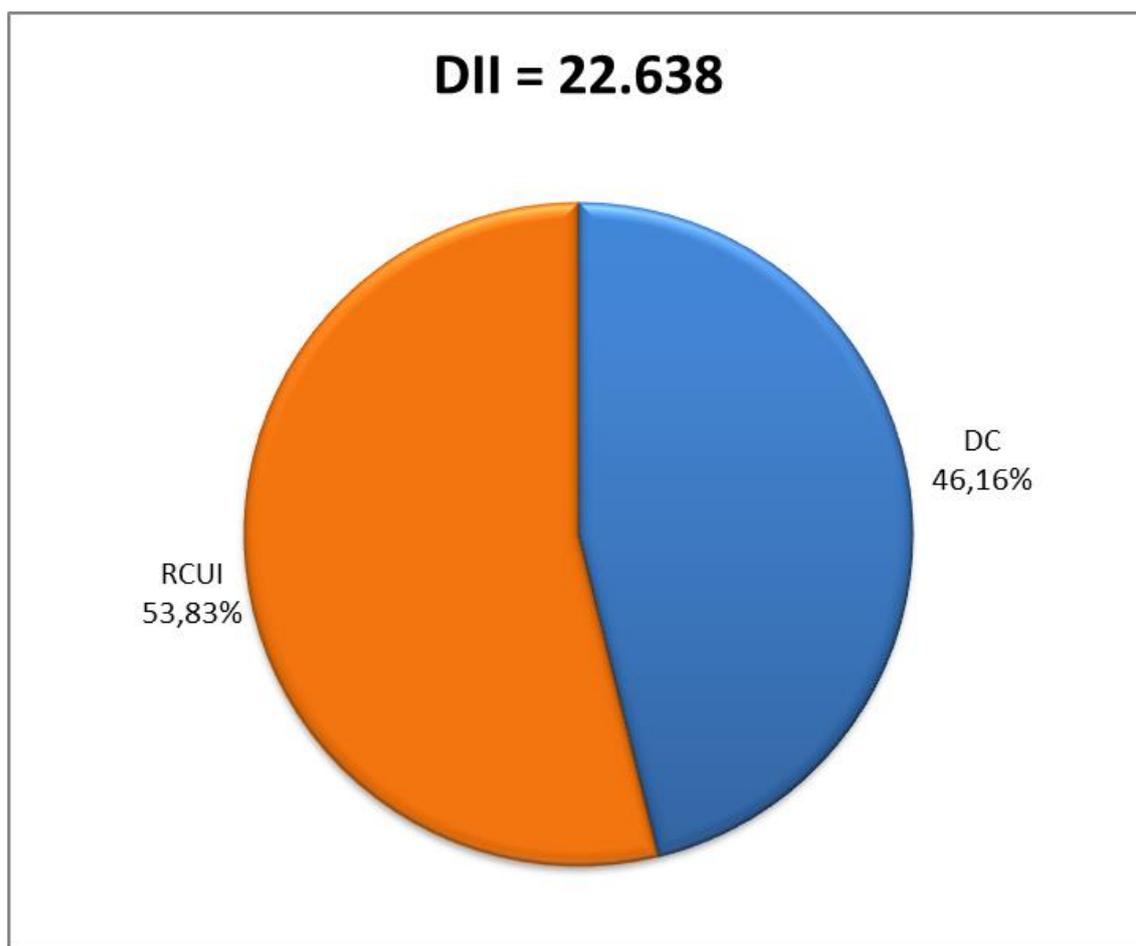


Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes portadores de DII (N=22.638), segundo diagnóstico de DC (N=10.451) e RCU (N=12.187), Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.

As incidências anuais das DII, entre 2012 e 2015, e segundo doença (DC e RCU), estão representadas nos Gráficos 2, 3 e 4.

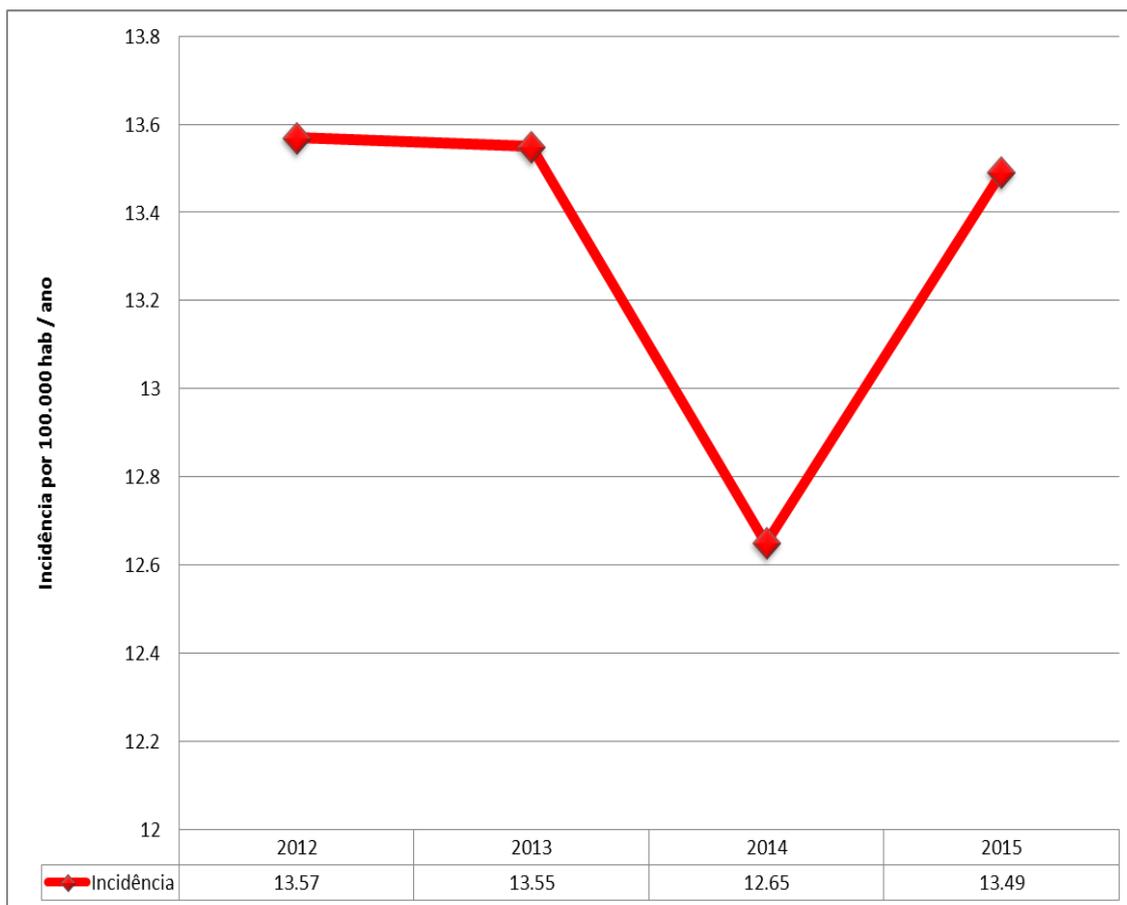


Gráfico 2: Incidência anual das DII no Estado de São Paulo, em casos novos por 100.000 habitantes/ano, 2012-2015.

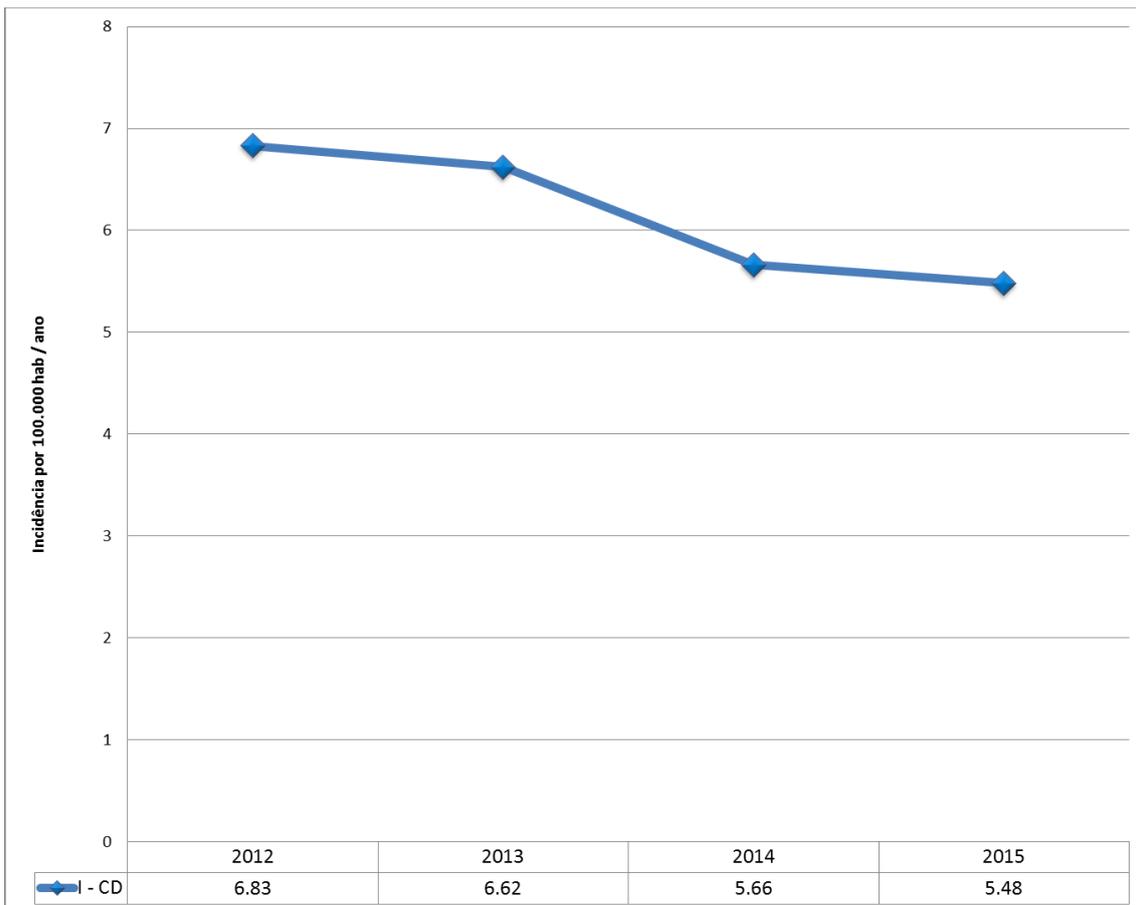


Gráfico 3: Incidência anual de DC no Estado de São Paulo, em casos novos por 100.000 habitantes/ano, 2012-2015.

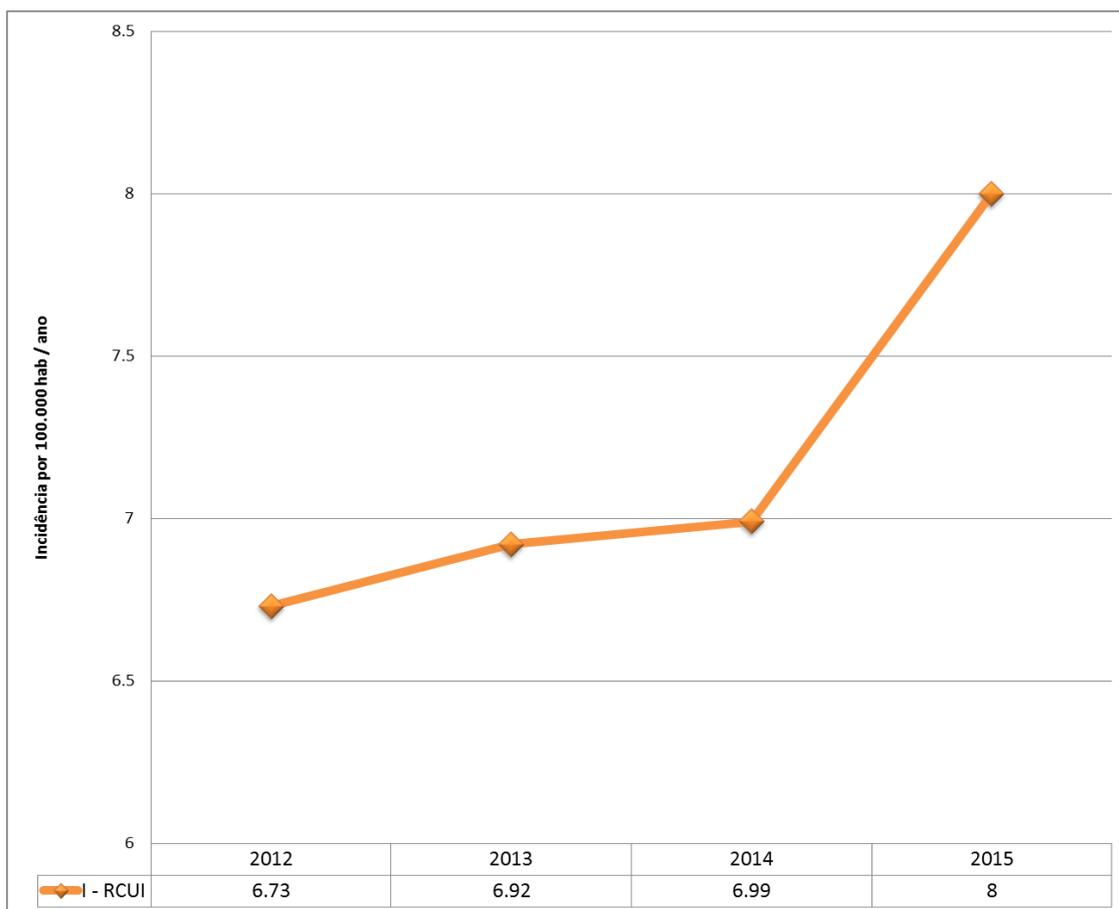


Gráfico 4: Incidência anual de RCU no Estado de São Paulo, em casos novos por 100.000 habitantes/ano, 2012-2015.

A prevalência das DII, de forma geral e específica está demonstrada na Tabela 1.

PREVALÊNCIA	DC	RCU	Total por gênero
Masculino	21,0	22,5	43,5
Feminino	27,4	33,8	61,1
Total	24,3	28,3	52,6

Tabela 1- Prevalência da DII no Estado de São Paulo, geral e com distribuição por gênero, em casos por 100.000 habitantes, em dezembro de 2015.

A idade dos pacientes no momento do cadastro na FME variou de 1 a 97 anos, média de 45,5 anos e desvio padrão de 16,7 anos.

As faixas etárias de maior incidência de DII foram de 21 a 60 anos, com predominância entre 31 e 50 anos (Gráfico 5)

Na DC, as faixas etárias de maior incidência foram entre 21 e 50 anos, enquanto na RCU, entre 31 e 60 anos (Gráficos 6 e 7).

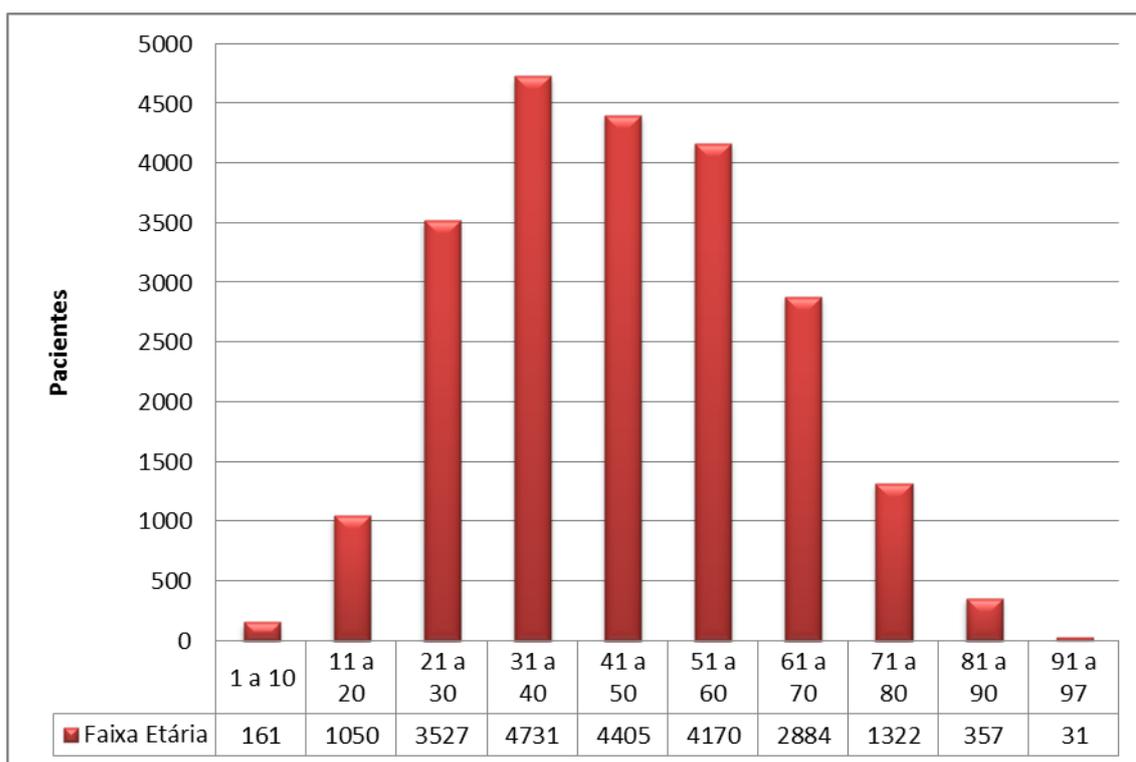


Gráfico 5 – Distribuição dos pacientes portadores de DII (N=22.638), segundo faixa etária, Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.

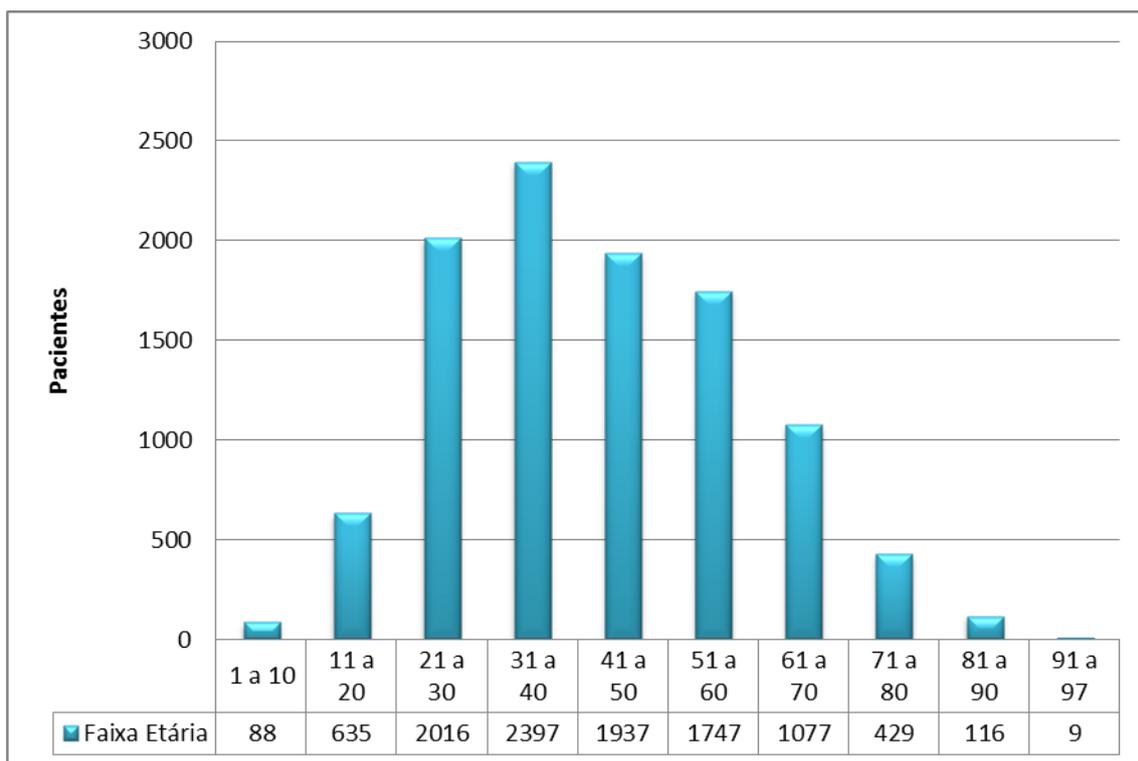


Gráfico 6 – Distribuição dos pacientes portadores de DC (N=10.451), segundo faixa etária, Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.

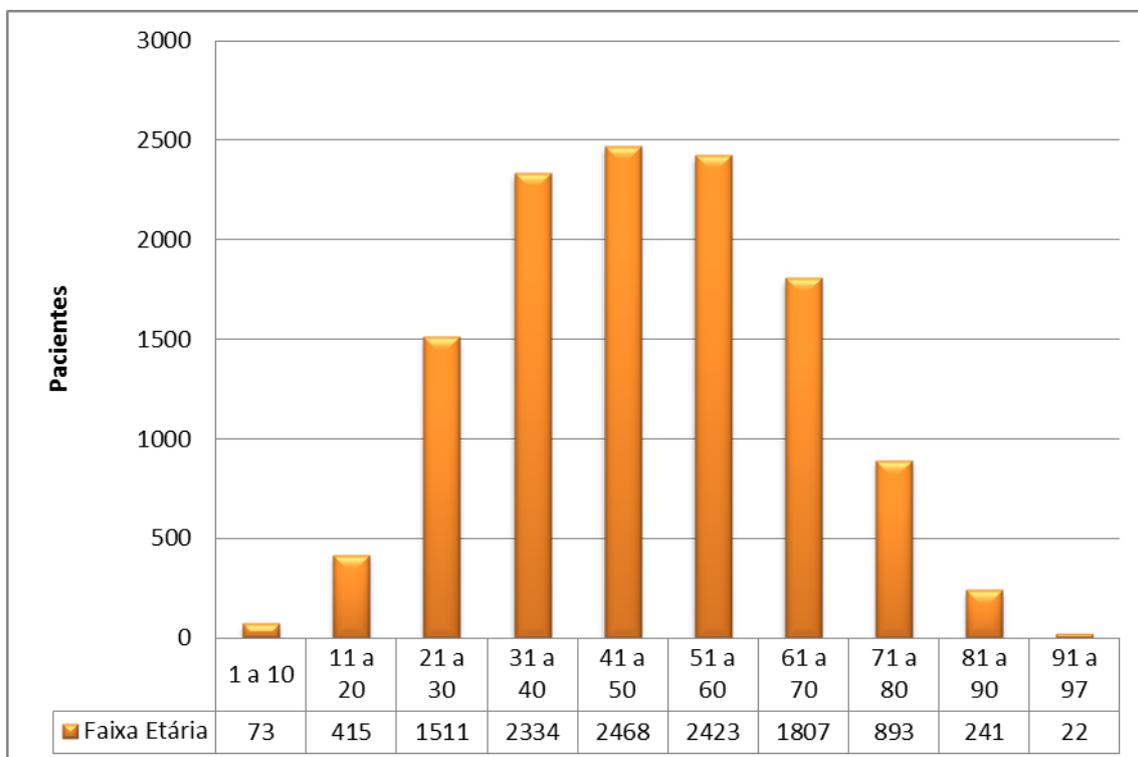


Gráfico 7 – Distribuição dos pacientes portadores de RCU (N=12.187), segundo faixa etária, Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.

Em relação ao gênero, do total de pacientes com DII, 9.124 (40,30%) eram do sexo masculino, e 13.514 (59,70%) eram do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,48 : 1;  $p < 0,0001$ ) (Gráfico 8).



Gráfico 8 – Distribuição dos pacientes portadores de DII (N=22.638), segundo gênero, masculino (N=9.124) e feminino (N=13.514), Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.

Quando analisados os dados segundo o tipo de doença, os pacientes com DC eram 4.401 (42,1%) do sexo masculino e 6.050 (57,9%) do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,37 : 1;  $p < 0,0001$ ), e na RCU, 4.723 (38,7%) do sexo masculino e 7.464 (61,3%) do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,58 : 1;  $p < 0,0001$ ).

Quando analisados segundo o tipo de doença por ano, em 2012 os pacientes com DC eram 1.201 (41,8%) do sexo masculino e 1.677 (58,2%) do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,39 : 1;  $p < 0,0001$ ), e na RCU, 1.092 (38,6%) do sexo masculino e 1.733 (61,4%) do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,58 : 1;  $p < 0,0001$ ) (Gráfico 9-A).

Em 2013 os pacientes com DC eram 1.218 (43,4%) do sexo masculino e 1.585 (56,6%) do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,30 : 1;  $p < 0,0001$ ), e na RCU, 1.135 (38,7%) do sexo masculino e 1.795 (61,3%) do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,58 : 1;  $p < 0,0001$ ) (Gráfico 9-B).

No ano de 2014 os pacientes com DC eram 1.012 (41,8%) do sexo masculino e 1.405 (58,2%) do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,03 : 1;  $p < 0,0001$ ), e na RCU, 1.141 (38,2%) do sexo masculino e 1.843 (61,8%) do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,61 : 1;  $p < 0,0001$ ) (Gráfico 9-C).

Em 2015 os pacientes com DC eram 970 (41,0%) do sexo masculino e 1.393 (59,0%) do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,43 : 1;  $p < 0,0001$ ), e na RCU, 1.355 (39,2%) do sexo masculino e 2.093 (60,8%) do sexo feminino (razão mulher / homem = 1,54 : 1;  $p < 0,0001$ ) (Gráfico 9-D).



Gráfico 9 (A, B, C, D)– Distribuição dos pacientes portadores de DII, segundo gênero, masculino (N=9.124) e feminino (N=13.514), e ano (2012, 2013, 2014 e 2015), Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.

Os gráficos 10 e 11 demonstram a incidência ano a ano de DC e RCU, segundo gênero.

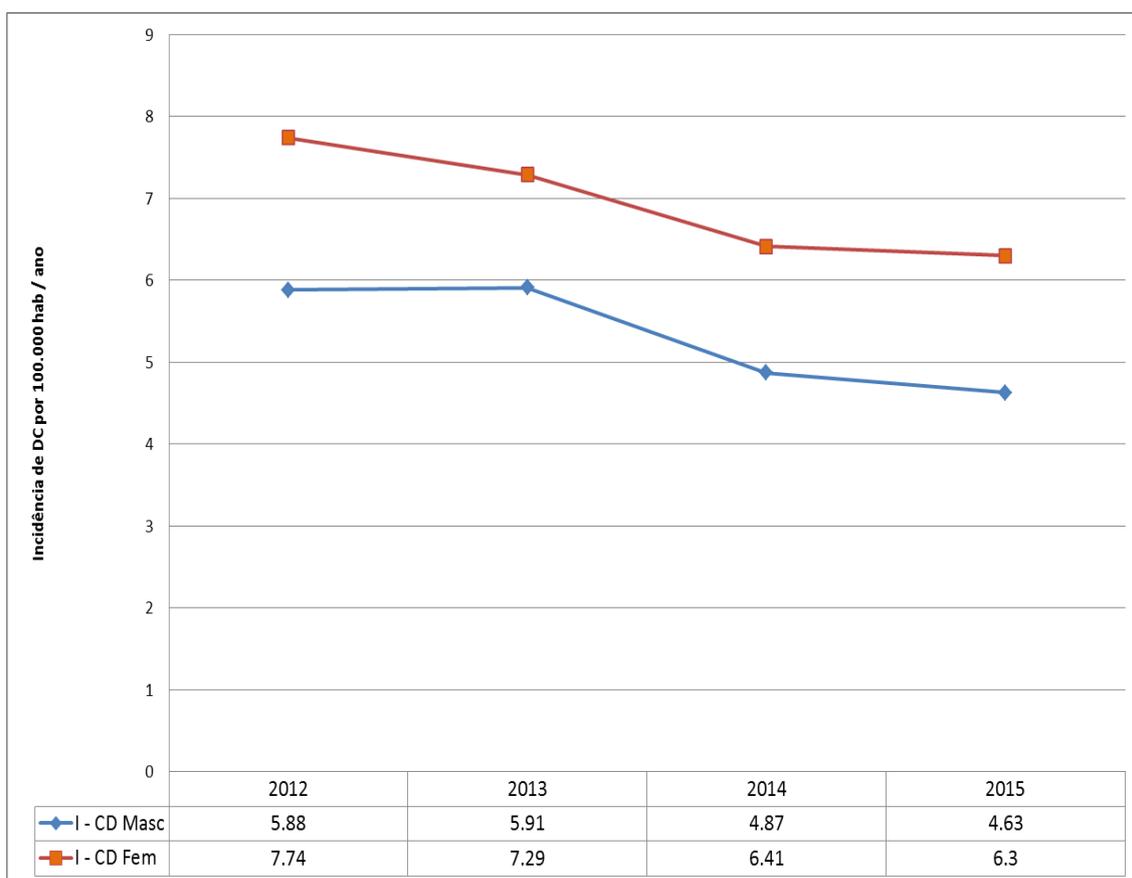


Gráfico 10: Incidência anual de DC no Estado de São Paulo, em casos novos por 100.000 habitantes/ano, com distribuição por gênero, 2012-2015.

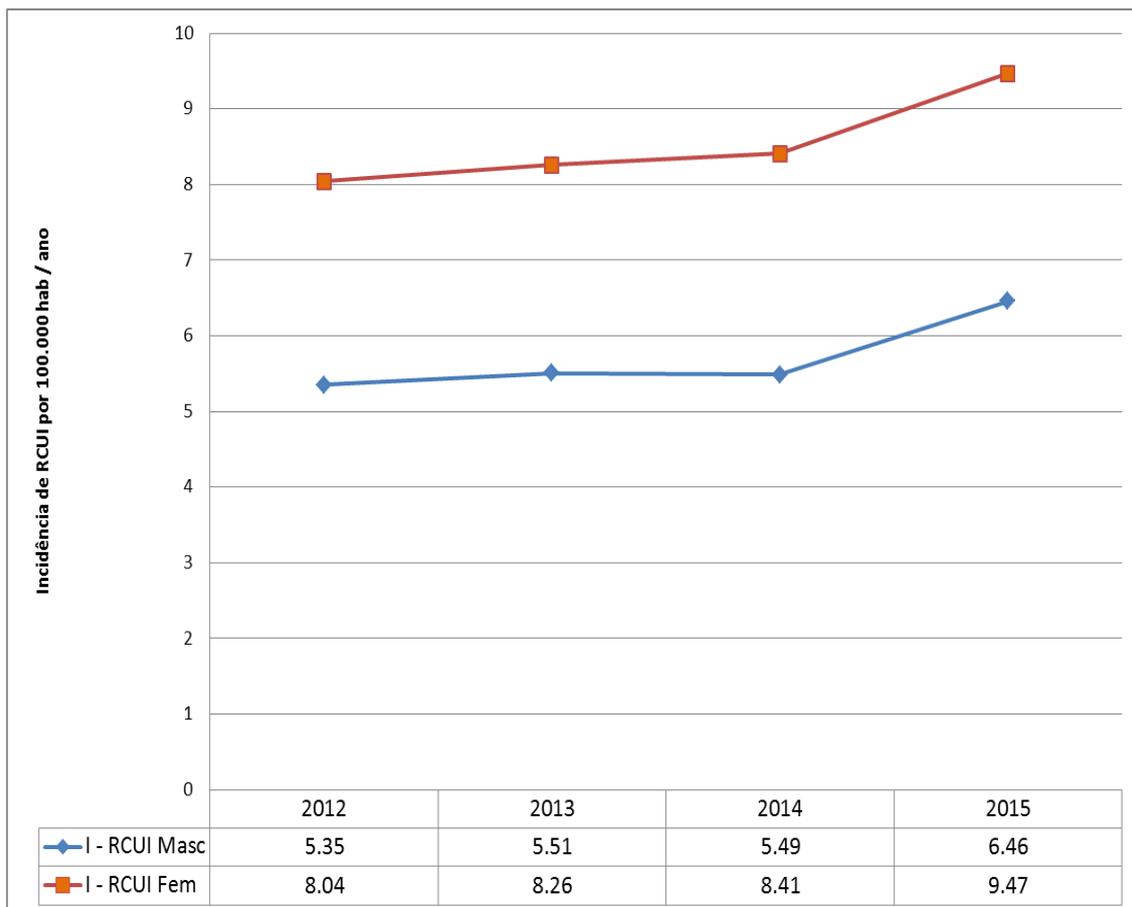


Gráfico 11: Incidência anual de RCU no Estado de São Paulo, em casos novos por 100.000 habitantes/ ano, com distribuição por gênero, 2012-2015.

Os resultados consolidados (ou ao longo do período entre 2012 e 2015) de todos os anos estudados demonstram um predomínio estatisticamente significativo da DC e da RCU no sexo feminino ( $p:0,01$ ).

Foram também avaliadas a cor/raça/etnia autodeclarada na população do estudo, com resultados demonstrando preponderância do grupo que se declarou de cor branca (19%), seguido pelo grupo de cor parda (03%), preta (01%), amarela (0,25) e indígena (0,17%), não havendo diferença estatisticamente significativa entre portadores de DC e RCU. Neste tópico porém, 77% dos pacientes não declararam

suas características, tornando portado os dados relativos a etnia apenas ilustrativos, sem possibilidade de análise estatística, devido a ausência de dados (Gráfico 12).

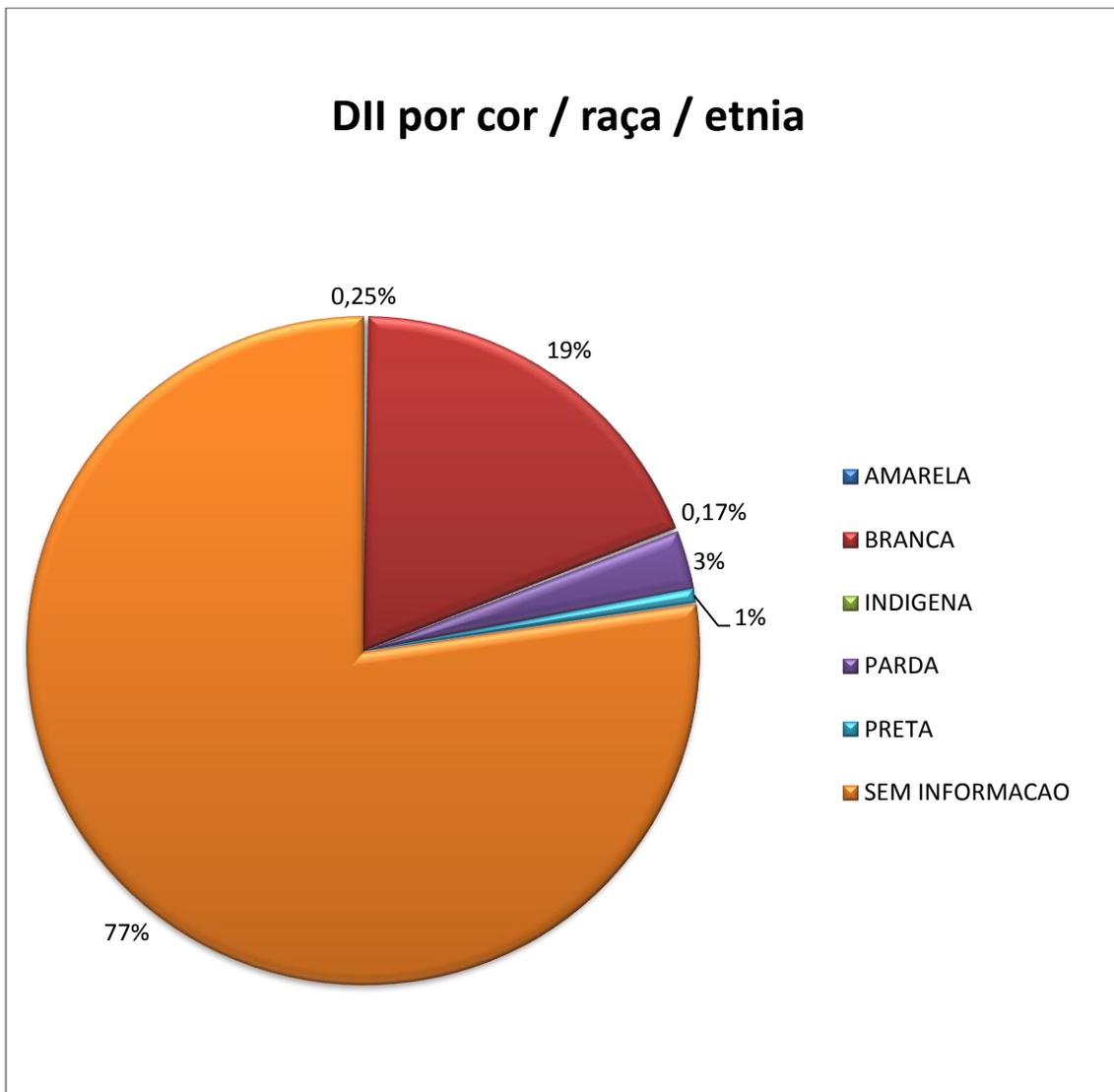


Gráfico 12 – Distribuição dos pacientes portadores de DII, segundo cor/raça/etnia (autodeclarada), em branca (N=4.245), parda (N=645), preta (N=157), amarela (N=58), indígena (N=39) e sem informação (N=17.494), Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.

Os resultados relacionados à distribuição geográfica da DII, globalmente ou por tipificação da doença em DC e RCU, demonstram grande heterogeneidade regional na frequência de pacientes, com predomínio acentuado em grandes centros urbanos (Figuras 7, 8 e 9).

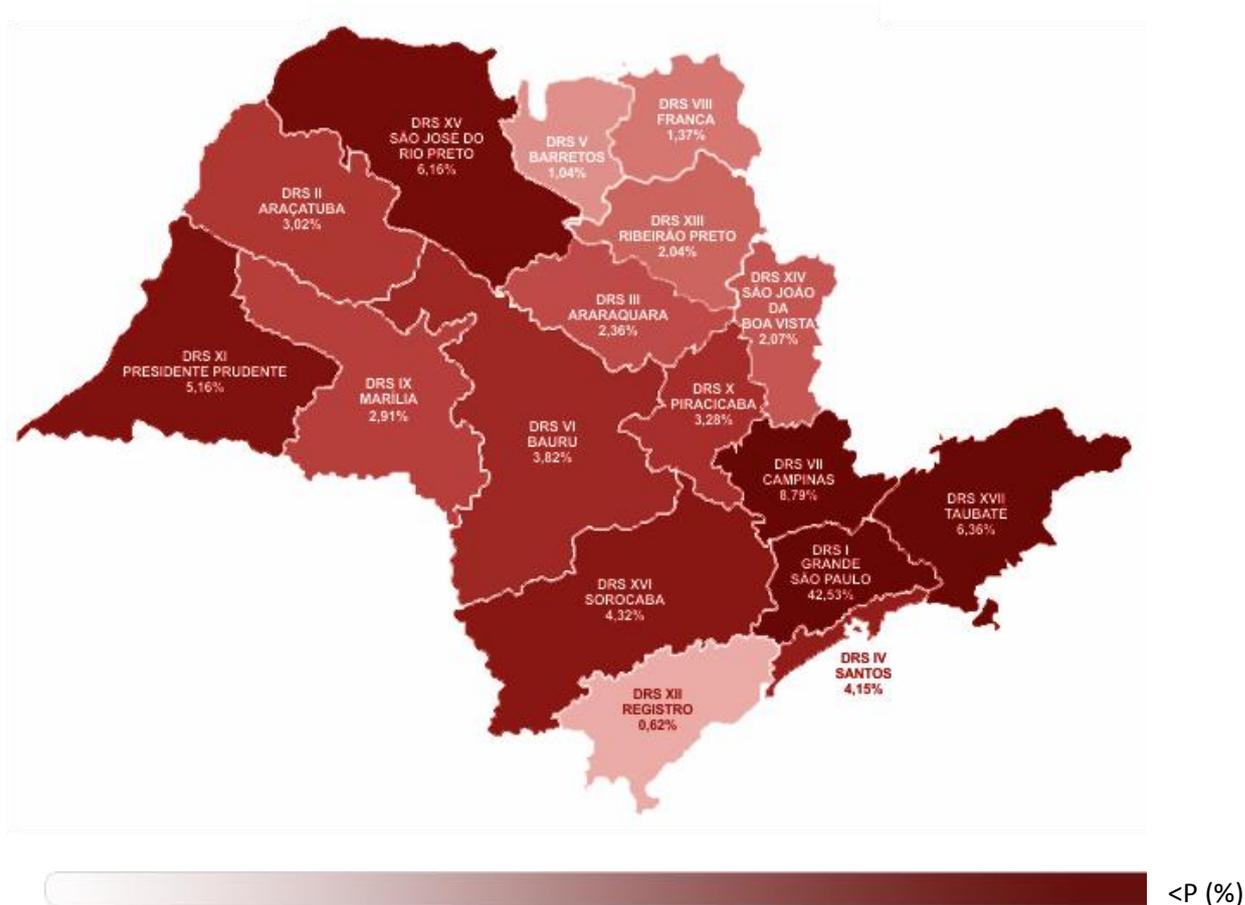
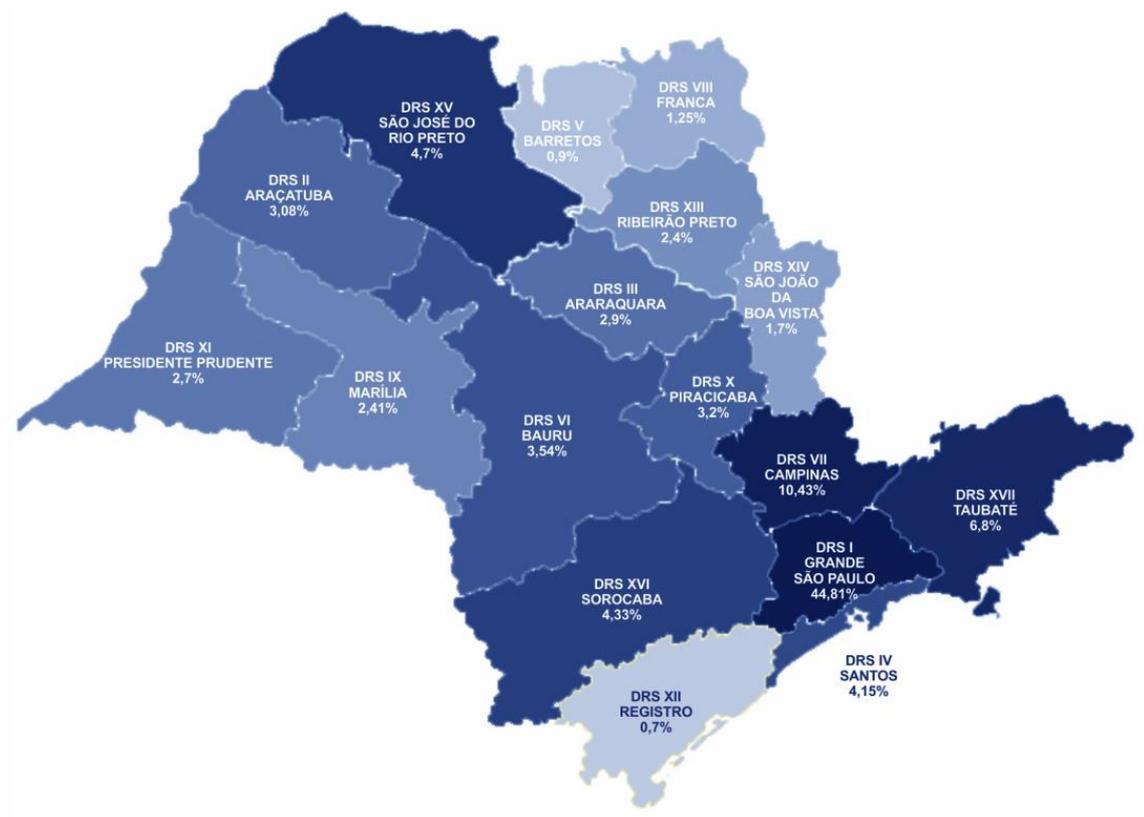


Figura 7 – Distribuição percentual dos pacientes portadores de DII, por regiões (DRS) do Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.

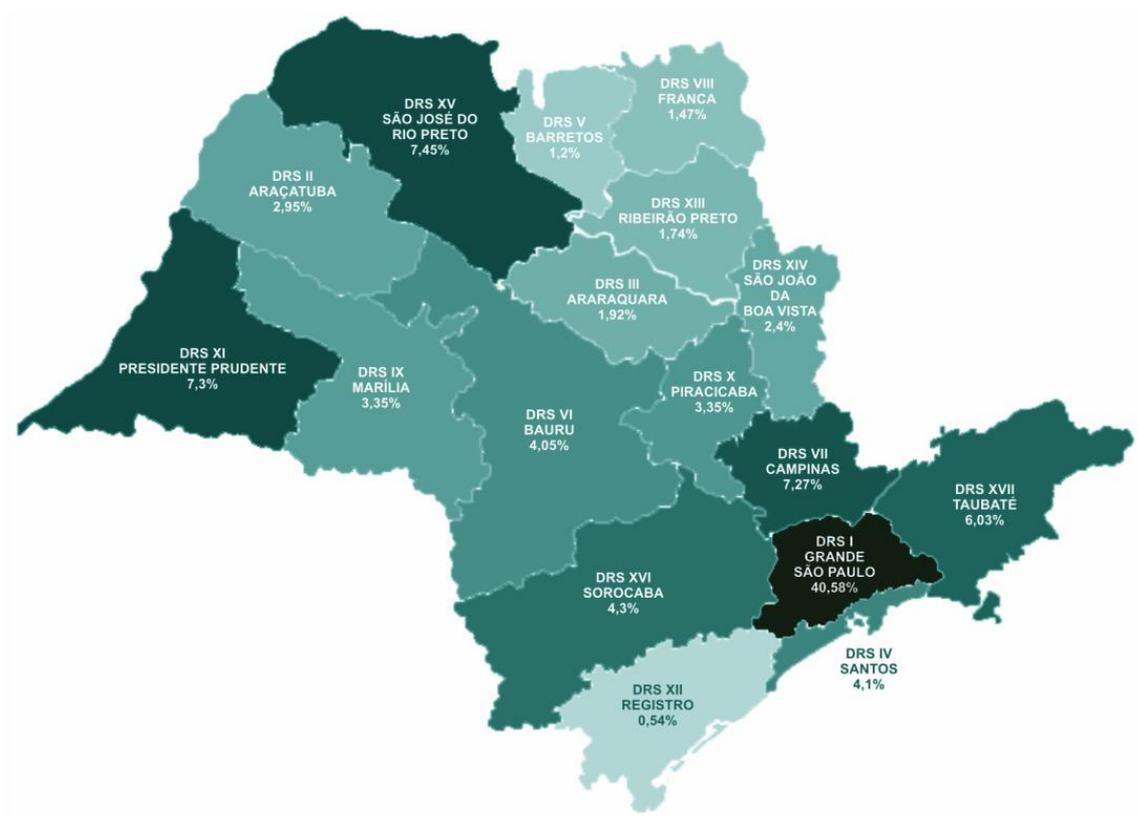


>P (%)



<P (%)

Figura 8 – Distribuição percentual dos pacientes portadores de DC, por regiões (DRS) do Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.



>P (%)



<P (%)

Figura 9 – Distribuição percentual dos pacientes portadores de RCU, por regiões (DRS) do Estado de São Paulo (Brasil), 2012-2015.

## **6- DISCUSSÃO**



Este estudo foi desenvolvido com o intuito de mensurar a incidência e prevalência de DII no Estado de São Paulo e tentar confirmar os dados e análises anteriores que demonstram o crescimento das mesmas.

A escolha do Estado de São Paulo e sua população para realização do estudo, decorreu do fato de sua grande densidade populacional, com representantes da maioria das etnias do país, devido ao movimento migratório de todas as regiões do Brasil para terras paulistas, observado nas décadas de 60 e 70.

Ademais, São Paulo é o único ente da Federação que possui 100% de seu sistema de dispensação de medicamentos especiais informatizado, possibilitando uma parametrização segura dos dados obtidos.

Estima-se que entre 90 e 95% dos pacientes com DII obtenha seus medicamentos através do fornecimento governamental, e mesmo com aumento do atendimento a estes pacientes no sistema privado observado nos últimos anos, conjecturado em 10 a 20%, acredita-se que sua grande maioria ainda recorre ao SUS para obtenção do tratamento.

A opção pela seleção de pacientes utilizando o CID deveu-se a este código ser de preenchimento obrigatório para obtenção gratuita dos medicamentos. Embora exista a possibilidade de substituições intencionais e deliberadas do CID, de RCU para DC, estimadas em 10 a 20% dos casos, para facilitação do acesso a estes fármacos, em especial imunobiológicos (liberados apenas para DC no período do estudo), a determinação do momento de atenção dos dados coletados como sendo o cadastro inicial do paciente na Farmácia de Medicamentos Especializados do Estado de São Paulo, tende a minorar esta distorção, uma vez que os protocolos adotados para tratamento das DII determinam o início do tratamento com os medicamentos chamados “convencionais” (mesalazina, metotrexato, sulfassalazina,

azatioprina, ciclosporina), e somente com sua falha ou ausência de resposta ao tratamento, a utilização dos medicamentos imunobiológicos. Admitimos porém a possibilidade deste viés.

As DII, embora consideradas raras, apresentam características de cronicidade, gravidade, evolução e morbidade que afetam grandemente a qualidade de vida de seus portadores (FIGUEROA et al., 2005).

Embora sua etiologia não seja totalmente esclarecida, acredita-se que fatores genéticos, ambientais e imunológicos tenham papel importante na patogênese das DII (SPEHLMAN, 2008, BAUMGART; SANDBORN, 2012).

A incidência e prevalência de DII são mais elevadas em países desenvolvidos, com alto grau de industrialização, com população de origem predominantemente caucasiana, como os países do norte europeu e América do Norte (BERNSTEIN et al., 2008).

A estatística europeia revela prevalência de DC variando entre 1,5 e 213 casos por 100.000 habitantes, e de RCU entre 2,4 e 294 casos por 100.000 habitantes (BURISH; MUNKHOLM, 2013).

O Estado de São Paulo apresentou, de acordo com este estudo, taxa média de incidência anual de DII de 13,31 casos novos/100.000 habitantes/ano (DC = 6,14 casos novos/100.000 habitantes/ano) (RCU = 7,16 casos novos/100.000 habitantes/ano) entre 2012 e 2015, superiores aos resultados apresentados em revisão sistemática de Gilaad G. Kaplan, publicada em outubro de 2017, que demonstrou incidência de DC de 0,81 a 1,94 casos novos/100.000 habitantes/ano, e de RCU de 1,86 a 3,09 casos novos/100.000 habitantes/ano, para o Brasil. Os resultados do presente estudo mostram taxas de incidência de DII comparáveis a países europeus, como Israel (13,2 casos novos/100.000 habitantes/ano), República

Tcheca (12,2 casos novos/100.000 habitantes/ano), Portugal (11,1 casos novos/100.000 habitantes/ano) e Irlanda (13,2 casos novos/100.000 habitantes/ano).

Em relação à prevalência, os valores médios encontrados no Estado de São Paulo foram de 24,3 casos/100.000 habitantes para DC e 28,3 casos /100.000 habitantes para RCU, também superiores à revisão sistemática citada, que apresentou valores referentes ao Brasil de 0,6 a 6,75 casos/100.000 habitantes para DC e 2,42 a 21 casos/100.000 habitantes para RCU (NG; KAPLAN et al., 2017).

Estima-se que nos Estados Unidos da América existam 1,4 milhões de portadores de DII, com incidência de RCU entre 2,2 e 14,3 casos por 100.000 habitantes e incidência de DC entre 3,1 e 14,6 casos por 100.000 habitantes (FIGUEROA et al., 2005, NG et al., 2013).

A revisão sistemática de Kaplan demonstra, para os EUA, 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, resultados estes similares aos obtidos neste estudo; porém as taxas de prevalência norte-americanas superam em muito as paulistas, com taxas acima de 135,6 casos/100.000 habitantes para DC e superiores a 198 casos /100.000 habitantes para RCU (NG; KAPLAN et al., 2017).

A revisão sistemática de Ng e Kaplan demonstra ainda uma estabilização ou mesmo redução da incidência de DII na Europa e na América do Norte, porém com progressivo aumento destas taxas em países em desenvolvimento, afetando indivíduos de todas as etnias (NG; KAPLAN et al., 2017).

O impacto econômico, devido ao alto custo do tratamento destas doenças, do tratamento das complicações a elas associadas, assim como o tempo prolongado destes tratamentos, que na maioria das vezes demanda equipes multidisciplinares, em grande medida impulsionou o interesse de muitos países na pesquisa da

patogênese e epidemiologia das DII, assim como na busca de novas terapêuticas (BERNSTEIN et al. 2008; GOH et al. 2009, NG et al., 2013).

No Brasil, embora os poucos bancos de dados nacionais de incidência e prevalência destas doenças sejam deficientes, em função das dificuldades de acesso às informações dentro e fora do sistema público, havia a percepção que um aumento das DII estaria ocorrendo, mesmo não se dispondo de informações precisas sobre novos casos (SOUZA, 2002).

O estudo epidemiológico de Victoria, Sasaki e Nunes, de 2009, desenvolvido no oeste do Estado de São Paulo, demonstrou, no intervalo entre os anos de 2001 e 2005, taxas de incidência de DC de 3,5 casos novos/100.000 habitantes/ano, e de RCU de 4,48 casos novos/100.000 habitantes/ano, e taxas da prevalência de 5,65 casos /100.000 habitantes para DC, e de 14,81 casos /100.000 habitantes para RCU. A prevalência de DII foi estimada em 22,61 casos /100.000 habitantes, no período. Comparativamente, observamos aumento importante das taxas de incidência de DC e RCU, que evoluíram para 6,14 e 7,16 casos novos/100.000 habitantes/ano, respectivamente. A taxa de prevalência de DII, de 52,6 casos/100.000 habitantes (24,3 casos/100.000 habitantes para DC e 28,3 casos/100.000 habitantes para RCU), também confirmam a tendência de crescimento destas doenças no estado de São Paulo (VICTORIA; SASSAKI; NUNES, 2009).

Outros estudos epidemiológicos, como os de Souza e col (2008), Silva e col (2015) e Parente e col (2015), mostram claro aumento da casuística de casos ambulatoriais e hospitalares, em regiões de características socioeconômicas, geográficas, climáticas e populacionais diversas, em grande medida diferentes das classicamente descritas como de maior incidência e prevalência das DII.

Apesar da baixa prevalência das DII no Estado de São Paulo, quando comparada a dados americanos e europeus, as elevadas taxas de incidência recentemente constatadas, comparáveis às destes continentes, permitem inferir que em algum momento futuro os dados de prevalência podem equiparar-se, haja vista a recém publicada revisão sistemática de Kaplan (2017), demonstrando tendência à estabilização ou mesmo redução das taxas de incidência de DII em países desenvolvidos.

Os resultados relacionados à distribuição regional das DII no Estado de São Paulo mostraram maior prevalência em regiões socioeconomicamente mais desenvolvidas e grandes centros urbanos, com maior densidade populacional, indicando que fatores associados a estilo de vida urbano influenciam no risco para DII, porém sem determinar se a relação ocorre devido ao próprio ambiente ou associado a predisposição genética individual às doenças (PONDER, 2012, SOON, 2012, BURISH, 2014).

Em relação a idade, os resultados mostram a incidência das DII em todas as idades, com pacientes entre 0 e 97 anos, com claro predomínio na faixa etária entre 20 e 50 anos. Na RCU, houve tendência a aumento da incidência entre pacientes acima de 60 anos, resultados estes indistintos dos obtidos em outros estudos nacionais, como os de Souza (2002) e Silva (2015), e internacionais, como os de Choukari (2011) e Burish (2013). Admitimos porém, que a dilação no diagnóstico das DII pode influenciar no resultado da distribuição da incidência por faixas etárias. Na região Nordeste do Brasil, foi constatado um atraso de até 28,2 meses entre o início das manifestações clínicas e a confirmação diagnóstica da DII (Parente 2014).

Quanto ao gênero dos pacientes com DII, os resultados demonstram predomínio do sexo feminino, tanto na DC como na RCU. Resultados semelhantes foram

observados em regiões do Brasil por Souza (2002), Souza (2008) e Victória (2009), assim como por Figueroa, no Chile (2005), e em revisão sistemática de Hovde (2012). Existem estudos com resultados divergentes, como o de Vegh (2014) que apresenta predomínio de DII no sexo masculino no leste europeu, e o de Choukari (2014), com predominância de RCU no sexo masculino. Recente estudo demonstrou que os homens procuram menos os serviços de saúde (63,9%), quando comparado às mulheres (78%) (IBGE, 2013), demonstrando que fatores culturais podem influenciar neste resultado. No imaginário social brasileiro, que vê o homem como viril, invulnerável e forte, procurar o serviço de saúde, numa perspectiva preventiva, poderia associá-lo à fraqueza, medo e insegurança; portanto, poderia aproximá-lo das representações do universo feminino, o que implicaria possivelmente desconfiar acerca dessa masculinidade socialmente instituída, o que acaba contribuindo para que ele menos se cuide e mais se exponha a situações de risco (GOMES, 2017). Esta disparidade pode ser atribuída ainda a fatores genéticos, fenotípicos ou ambientais, porém sem resultados conclusivos.

No que concerne fatores como cor, raça e etnia, apesar da predominância do grupo de pacientes autodeclarados brancos, a grande miscigenação do povo brasileiro acarreta dissociação entre aparência física e ancestralidade, sendo alta a probabilidade que a declaração pessoal não tenha boa correlação com a realidade étnica (POLI, 2007).

Além desta ambiguidade, o grande número de pacientes com a informação “cor, raça, etnia” não declarada demonstra a necessidade de orientação ao paciente e aos profissionais de saúde que os assistem, para o preenchimento completo de prontuários e documentos relacionados, possibilitando assim a avaliação correta de fatores que podem influenciar nos vários aspectos das DII.

## **7- CONCLUSÕES**



De acordo com a metodologia aplicada, no período entre 2012 e 2015:

- As taxas médias de incidência de DC e RCU foram, respectivamente, 6,14 e 7,16 casos novos por 100.000 habitantes/ano.
- Houve aumento da incidência e da prevalência de DII no Estado de São Paulo, com estabilidade nas taxas de DC e elevação nas de RCU.
- As faixas etárias entre 20 e 60 anos apresentaram as maiores taxas de incidência e prevalência.
- Gênero: Foi observado acometimento maior do sexo feminino em ambos os grupos, com DC e com RCU.
- Incidência e prevalência das DII apresentaram taxas elevadas em grandes centros urbanos.

## **8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



Barbalho MB, Goulart RA, Gasparini RG. Associations between inflammatory bowel disease and Vitamin D. *Crit. Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017, DOI:10.1080/10408398.2017.1406333

Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*.2012; 380:1590-1065

Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*.2007; 369:1641-1657

Baumgart DC. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutical Approach. 2ed. Cham – Switzerland: Springer, 2017

Bernstein CN, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*.2010;16(1):112-124

Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008;57(9):1185–1191.

Binder V. Clinical epidemiology – how importante now?.*Gut*.2004;54(5)

Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, et al. East–West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63:588-597

Burish J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Current opinion in gastroenterology*. 2013; 29:357-362

Cardozo WS, Sobrado CW, et. al. Doença Inflamatória Intestinal. 2ed. Barueri-SP: Manole, 2015.

Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007) *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(10):1133–1142.

Figueroa CC et al. Enfermedades inflamatorias intestinales: Experiencia de dos centros chilenos. *Rev. méd. Chile.* 2005; 133(11): 1295-1304

Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEDAE). Portal de Estatísticas do Estado de São Paulo. Disponível em: <<http://www.seade.gov.br>> Acesso em: 12 de abril de 2016.

Goh K, Xiao SD. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. *J Dig Dis.* 2009;10(1):1–6.

Gomes R, Nascimento EF, Araújo FC. Why do men use health services less than women? Explanations by men with low versus higher education. *Cad. Saúde Pública.* 2007; 23(3):565-574.

Ha F, Khalil H. Crohn's disease: a clinical update. *Ther Adv Gastroenterol.*2015; 8(6):352-359

Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World Journal of Gastroenterology.*2012; 18(15):1723-1731

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2013. Disponível em:<<http://ibge.gov.br>> Acesso em: 25 de fevereiro de 2018.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010. Disponível em:<<http://censo2010.ibge.gov.br>> Acesso em: 12 de abril de 2016.

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

Louzada R, Galvão-Alves J. Edições Monotemáticas FBG – Doença Inflamatória Intestinal. 1ed. São Paulo: FBG, 2012.

M'koma AE. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2013; 6: 33–47.

Maranhão DDA, Vieira A, Campos T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *JBM.* 2015;103(1):9-15

Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, 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.

Morsoletto EM. Doenças inflamatórias intestinais : diagnóstico endoscópico. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

Ng SC et al. Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease Based on Results From the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study. *Gastroenterology.* 2013;145:158–165

Ng SC, Kaplan GG. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32448-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32448-0/fulltext)> Acesso em: 17 de out 2017.

Parente JML et. al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(4):1197–1206.

Parente JML. Características demográficas e fenótipos clínicos das doenças inflamatórias intestinais no Nordeste do Brasil. 2014. Disponível em: <<http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/312761>> Acesso em: 14 de jan 2017.

Poli DD. Impacto da ancestralidade na apresentação e evolução da doença de Crohn no Brasil. São Paulo: Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 43p.

Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology.* 2013;5:237-247

Quilici FA, Miszputen SJ, et. al. Guia Prático Doença Inflamatória Intestinal. 1ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

Quilici FA. Retocolite Ulcerativa. São Paulo: Lemos Editorial, 2002.

Reis Neto JA, Reis Jr. JA. Retocolite Ulcerativa. *Coloproctologia-Terapêutica.* Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

Silva BC. et. al. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. *Biomed Res Int.* 2015; 359130.

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

Souza MHLP, et al. Evolução da Ocorrência (1980-1999) da Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa Idiopática e Análise das suas Características Clínicas em um Hospital Universitário do Sudeste do Brasil. *Arq Gastroenterol.* 2002;39(2):98-105

Souza MM, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JE. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. *Rev. Bras. Colo-proctol.*2008; Vol.28. n3.

Spehlmann ME, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a Nationwide study. *Inflammatory bowel diseases.* 2008;14(7):968-976

Stein J. *Inflammatory Bowel Diseases – Laboratory Diagnostics.* 18ed. Frankfurt-Germany: Falk, 2014.

Steinwurz F. *Doença de Crohn na prática médica.* 1ed. São Paulo: Elsevier, 2011.

Szklo M. A importância da epidemiologia na pesquisa clínica. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.*2002; 1(2): 9-24.

Tromm A, May B. *Inflammatory Bowel Diseases – Endoscopic Diagnostics.* 20ed. Bochum-Germany: Falk, 2012.

Vegh Z. et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014;8:1506–1515

Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRC. Incidência e prevalência das doenças inflamatórias intestinais na região centro-oeste do Estado de São Paulo. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(1):20-25.

Vieira S. Introdução a Bioestatística. 4ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

Wagner MB. Medindo a ocorrência de doença: prevalência ou incidência?. *Jornal de Pediatria*.1998;74:157-162.

Waldman EA, Rosa TEC. Breve introdução à epidemiologia, 1994. Disponível em:<[http://portales.saude.sc.gov.br/arquivos/sala\\_de\\_leitura/saude\\_e\\_cidadania/ed\\_07/index.html](http://portales.saude.sc.gov.br/arquivos/sala_de_leitura/saude_e_cidadania/ed_07/index.html)> Acesso em: 05 de março de 2016