



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Kátia Simone Cezário de Barros

**EVOLUÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE CROHN NO CENÁRIO DE UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA BRASILEIRO**

PORTO ALEGRE

2013

Kátia Simone Cezário de Barros

**EVOLUÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE CROHN NO CENÁRIO DE UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA BRASILEIRO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de título de mestre, pelo Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Dr. Carlos Fernando de Magalhães Francesconi

PORTO ALEGRE

2013

CIP - Catalogação na Publicação

Barros, Kátia Simone Cezário de
Evolução clínica da Doença de Crohn no cenário de um
hospital de referência brasileiro / Kátia Simone
Cezário de Barros. -- 2013.
93 f.

Orientador: Carlos Fernando de Magalhães
Francesconi.
Coorientador: Cristina Flores.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e
Hepatologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Doença de Crohn. I. Francesconi, Carlos
Fernando de Magalhães, orient. II. Flores, Cristina,
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Fernando Francesconi, meu mentor e orientador desta dissertação, por quem tenho profunda admiração. Obrigada pelos ensinamentos, não só na vida profissional, mas também pessoal, pelos conselhos e apoio em todos os momentos desta jornada. Agradeço pela confiança em mim depositada e por me incentivar a ser uma pesquisadora;

A Dr^a Cristina Flores, minha grande amiga e coorientadora desta dissertação, por quem tenho muita admiração e carinho. Obrigada pelos valiosos ensinamentos e por me receber de braços abertos no ambulatório de doença inflamatória intestinal;

À minha família, agradeço pelo amor e carinho dedicados, que embora estejam longe, sempre me apoiaram e incentivaram. Em especial, a minha mãe, mulher maravilhosa e admirável;

Ao meu esposo Gustavo, pela pessoa maravilhosa que ele é. Obrigada pela paciência, apoio, compreensão e amor, e por estar sempre ao meu lado;

Ao meu filho Lucas, razão da minha vida, que nasceu durante o desenvolvimento desta dissertação de mestrado;

Ao Dr. Ricardo Kuchembecker, Dra. Sandra e Dr. Aderson pelas importantes contribuições na construção e desenvolvimento desta dissertação;

A minhas amigas Laura De Bona e Luciana Harlacher, pela amizade, apoio e ajuda na coleta dos dados;

Ao secretário do Serviço de Gastroenterologia, Fernando, pelo apoio e por sempre me ajudar quando eu precisei;

Aos residentes César, Roberta e Daniel pela ajuda na coleta de informações no ambulatório de doença inflamatória intestinal;

Ao Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e seu corpo docente, agradeço pela oportunidade de desenvolvimento desta dissertação;

A todos os pacientes que participaram do estudo;

A todos os demais que indiretamente contribuíram para a elaboração deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO.....	9
ABSTRACT	10
LISTA DE FIGURAS.....	13
LISTA DE QUADROS.....	15
LISTA DE TABELAS.....	16
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	18
1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
1.1 INTRODUÇÃO	19
1.2 DEFINIÇÃO	20
1.3 EPIDEMIOLOGIA	20
1.3.1 INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA	20
1.3.2 IDADE E SEXO.....	23
1.3.3 RAÇA.....	23
1.3.4 FATORES AMBIENTAIS	24
1.3.5 FATORES GENÉTICOS	24
1.4 IMPACTO ECONÔMICO.....	24
1.5 QUALIDADE DE VIDA	25
1.6 PATOGENIA	25
1.7 QUADRO CLÍNICO.....	28
1.7.1 SINAIS E SINTOMAS.....	28

1.7.2	MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinaIS	29
1.8	CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE CROHN	31
1.8.1	LOCALIZAÇÃO	31
1.8.2	COMPORTAMENTO CLÍNICO.....	32
1.8.3	ATIVIDADE DA DOENÇA DE CROHN.....	33
1.9	DIAGNÓSTICO	34
1.10	HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CROHN.....	37
1.10.1	EVOLUÇÃO PARA CIRURGIA E RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA	40
1.11	HOSPITALIZAÇÃO	42
1.12	MORTALIDADE	43
1.13	TRATAMENTO DA DC	44
1.13.1	TRATAMENTO CLÍNICO	45
1.13.2	TRATAMENTO CIRÚRGICO	49
1.13.3	TRATAMENTO DA DOENÇA PERIANAL	50
2	JUSTIFICATIVA	51
3	HIPÓTESE.....	52
4	OBJETIVOS	53
4.1	OBJETIVO GERAL	53
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	53
5	PACIENTES E MÉTODO	53
5.1	DELINEAMENTO.....	53

5.2	PACIENTES	54
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	54
5.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	54
5.5	METODOLOGIA	54
5.5.1	CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÃO	55
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	58
6.1	TAMANHO DA AMOSTRA	58
6.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA	58
7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	58
8	RESULTADOS	59
8.1	DADOS DEMOGRÁFICOS	59
8.2	CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL	60
8.3	IDADE DO DIAGNÓSTICO	63
8.4	LOCALIZAÇÃO DA DOENÇA	65
8.5	COMPORTAMENTO CLÍNICO	67
8.6	DOENÇA PERIANAL	70
8.7	MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais	72
8.8	MEDICAÇÕES	75
8.8.1	CORTICOTERAPIA	75
8.8.2	TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA	75
8.8.3	TERAPIA BIOLÓGICA	77

8.9	CIRURGIA	78
8.10	HOSPITALIZAÇÃO	83
8.11	MORTALIDADE	84
9	DISCUSSÃO	85
10	CONCLUSÕES.....	97
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	99
12	REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	100
13	ANEXO A: DOCUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	111
14	ANEXO B: TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS ...	114

RESUMO

Introdução: A evolução clínica da Doença de Crohn (DC) é variável e influenciada por fatores genéticos e ambientais. Há escassez de estudos no Brasil analisando a evolução e complicações desta doença.

Objetivos: Descrever a evolução dos pacientes com DC em relação ao fenótipo clínico, necessidade de cirurgia, hospitalização, tipo de medicamentos utilizados e mortalidade.

Método: Cento e setenta e nove pacientes consecutivos foram seguidos no Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal (DII) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com coleta de dados históricos e contemporâneos. Dados demográficos, manifestações extraintestinais (MEI), fenótipo de acordo com a Classificação de Montreal (CM), cirurgias, medicamentos utilizadas, hospitalização e mortalidade foram analisados. Análise estatística: variáveis qualitativas foram expressas em porcentagens absoluta e relativa e comparações com teste X^2 de Pearson; dados contínuos como média (\pm DP), e comparações com ANOVA ou Kruskal-Wallis. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a probabilidade cumulativa de desenvolvimento de complicações, necessidade de cirurgia e sobrevida em 5, 10 e 20 anos. Análise multivariada de Regressão de Cox foi usada para controle dos fatores de confusão. O nível de significância estatística foi $\alpha=0,05$ ($p<0,05$). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional.

Resultados: Houve predominância de mulheres (54,2%), indivíduos brancos (85,5%) e baixo percentual de tabagismo ativo (19,8%). História familiar de DII foi relatada por 11,4% dos pacientes. O tempo de seguimento foi 73,0 meses (32,5-118,7) e 10% dos pacientes perderam o seguimento. O tempo de doença foi 92,3 meses (48,7-160,3). Média de idade no diagnóstico foi 32,7 (DP \pm 13,7) anos. O fenótipo no diagnóstico segundo a CM mostrou uma predominância de pacientes com A2 (60,3%), L3 (37,4%) e B1 (60,3%), havendo elevado percentual de doença perianal (34,1%). O comportamento clínico dos pacientes evoluiu ao longo do período de seguimento, com mudança observada principalmente em direção à complicação estenosante (26,8%). Evolução para complicação penetrante foi uma ocorrência rara (2,8%). Probabilidade cumulativa livre de uma complicação foi 88,4%, 65,0% e 47,3% em 5, 10 e 20 anos, respectivamente. L1 (HR= 6,95), L4 (HR= 7,04) e A1 (HR= 5,31) foram

significativamente associados ao desenvolvimento de doença com complicação. Os fatores associados a comportamento estenosante foram L1 (HR= 4,73) e L4 (HR= 5,73). Granuloma foi um fator de proteção para complicação estenosante (HR= 0,41). Uso de terapia biológica foi associado à doença complicada (HR= 2,39) e comportamento estenosante (HR= 3,64). Houve elevado percentual de doença perianal (46,4%), sendo fístula (34%) e fissura (20,7%) as mais frequentes. A1 (RR= 4,18) e uso de terapia imunossupressora (IMS) (RR= 9,02) foram fatores associados a este último desfecho. O percentual de MEI foi 58,7%, com predominância da artropatia periférica (29,9%). MEI foi mais frequente em mulheres (61,3%, p=0,031). Corticoide foi utilizado por 65,4% dos pacientes no diagnóstico, corticodependência ocorreu em 38,5% e corticorresistência em 2,2%. Uso de terapia IMS ocorreu em 80,4% e terapia biológica em 29,6%. Cirurgia abdominal foi realizada em 34,1% dos pacientes, sendo que metade ocorreu no diagnóstico (50,8%). Tempo de evolução para cirurgia foi 44,2 meses (13,7-91,1). Treze pacientes (21,2%) se submeteram a mais de uma cirurgia. A probabilidade cumulativa livre de cirurgia em 5, 10 e 20 anos foi 87,3%, 79,2% e 64,1%, respectivamente. L1 (HR= 2,76), B2 (HR= 7,62), B3 (HR= 25,2) e presença de MEI (HR= 2,95) foram fatores preditivos para a ocorrência de cirurgia. Mais da metade dos pacientes necessitou de internação hospitalar no primeiro ano do diagnóstico (54,9%). A mortalidade foi de 3,4% e a probabilidade cumulativa de sobrevida em 5, 10 e 20 anos foi de 97,8%, 96,7%, 91,9%, respectivamente.

Conclusão: Nossa população diferiu dos pacientes europeus e norte-americanos quanto à apresentação clínica da doença e comportamento evolutivo. O fenótipo clínico evoluiu predominantemente para a forma estenosante, permanecendo o padrão penetrante estável ao longo do seguimento. Localização da doença foi um fator determinante desta evolução. Foi observado elevado percentual de doença perianal, principalmente no diagnóstico. Cirurgia abdominal ocorreu principalmente nos primeiros anos da doença. Diferenças encontradas no fenótipo da doença em comparação a outros estudos podem ser devido à organização do serviço de saúde local, bem como influência de variáveis ambientais ou genéticas. Estudos futuros são necessários para confirmar estas hipóteses.

ABSTRACT

Introduction: The clinical outcome of Crohn's disease (CD) is variable and influenced by genetic and environmental factors. There are few studies in Brazil analyzing the evolution and complications of this disease.

Aims: To describe patient outcome in terms of clinical phenotype, need for abdominal surgery, hospitalization, type of medication used and mortality.

Methods: One hundred and seventy-nine consecutive patients were followed in the Inflammatory Bowel Disease (IBD) Center of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, with collection of historical and contemporary data. Demographics, extraintestinal manifestations (EIM), phenotype according to the Montreal Classification (MC), surgery, hospitalization, medications used and mortality were assessed. Statistical analysis: qualitative variables expressed in absolute and relative percentages and comparisons with Pearson χ^2 test; continuous data as mean (\pm SD), and comparisons with ANOVA or Kruskal-Wallis. Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative probability of developing a complication, requiring surgery and survival in 5, 10 and 20 years. Multivariate Cox regression analysis was used to control for confounding factors. The level of statistical significance was $\alpha=0.05$ ($p<0.05$). The research was approved by the Institutional Review Board.

Results: There was a predominance of female (54.2%), Caucasians (85.5%) and low percentage of current smokers (19.8%). Family history of IBD was reported by 11.4% of patients. The median follow-up time was 73.0 months (32.5-118.7) and 10.0% of patients missed the follow-up. The median disease duration was 92.3 months (48.7-160.3). Mean age at diagnosis was 32.7 (\pm 13.7) yr. The phenotype at diagnosis according to the MC showed a predominance of patients with A2(60.3%), L3 (26.8%) and B1 (42.5%), having a high percentage of perianal disease (34.1%). The clinic behavior of patients changed over the course of the disease with progression observed mainly towards stricturing complication (26.8%). Progression to penetrating complication was a rare occurrence (2.8%). Cumulative probability of being complication-free was 88.4%, 65.0% and 47.3% in 5, 10 and 20 years, respectively. L1 (HR= 6.95), L4 (HR= 7.04) and A1 (HR= 5.31) were significantly associated with the development of complicated disease. Factors associated with progression to stricturing disease were L1 (HR= 4.73) and L4 (HR= 5.73). Granuloma was a protective

factor for stricturing complication (HR= 0.41). Use of biological therapy was associated with complicated disease (HR= 2.39) and stricturing behavior (HR= 3.64). There was a high percentage of perianal disease (46.4%) and fistula (34.0%) and fissure (20.7%) were the most frequent. A1 (RR= 4.18) and use of immunosuppressive (IMS) therapy (RR= 9.02) were factors associated with the latter outcome. The percentage of EIM was 58.7% with predominance of peripheral arthropathy (29.9%). EIM were more frequent in women (61.3%, $p= 0.031$). Corticosteroids were used for 65.4% of patients at diagnosis; corticosteroid dependent occurred in 38.5% and corticosteroid refractory in 2.2%. Use of IMS therapy occurred in 80.4% and biological therapy in 29.6%. Abdominal surgery was performed in 34.1% of patients and half of which occurred at diagnosis (50.8%). Evolution time for surgery was 44.2 months (13.7-91.1). Thirteen patients (21.2%) had undergone more than one surgery. The cumulative probability of being operation-free at 5, 10 and 20 years was 87.3%, 79.2% and 64.1%, respectively. L1 (HR= 2.76), B2 (HR= 7.62), B3 (HR= 25.2) and EIM (HR= 2.95) were predictive factors to the occurrence of surgery. More than half of the patients were hospitalized during the first year of diagnosis (59.4%). The mortality was 3.4% and the cumulative probability of survival at 5, 10 and 20 years was 97.8%, 96.7% and 91.9%, respectively.

Conclusion: our population differed of patients in Europe and North America as the clinical presentation of the disease and evolutionary behavior. The clinic phenotype of disease progressed to predominantly stricturing standard, remaining the standard penetrating almost stable throughout follow-up. Location of the disease was a determinant of clinical behavior modification. Perianal disease occurred in a high percentage, especially at diagnosis. Abdominal surgery occurred mainly in the first years of the disease. Differences in disease phenotype compared to other studies may be due to the organization of the local health system, as well as to environmental or genetic variables. Further studies are necessary to confirm these hypotheses.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Taxas de incidência e/ou prevalência mundial após 1980. Valores de incidência e prevalência foram graduados em quintiles representando ocorrência da DC baixa (azul claro e escuro), intermediária (verde) e alta (amarelo e vermelho) ³⁵	22
Figura 2: Interação de vários fatores na patogênese da DII ⁵⁴	26
Figura 3: Estratégias <i>step-up</i> e <i>top-down</i> no manejo da DC ^{87, 138}	46
Figura 4: Distribuição da idade do diagnóstico dos pacientes com DC.....	60
Figura 5: Evolução do comportamento da DC no diagnóstico e no final do período de seguimento.....	62
Figura 6: Estimativa da probabilidade de permanecer livre de uma complicação penetrante (curva superior) e livre de uma complicação estenosante e penetrante (curva inferior) em 108 pacientes com DC não estenosante/ não penetrante a partir do diagnóstico da doença de acordo com o método de Kaplan-Meier.....	63
Figura 7: Proporção de pacientes com doença perianal e fístula perianal nos três grupos de idade do diagnóstico em pacientes com DC.....	65
Figura 8: Distribuição do comportamento da DC no final do período de seguimento de acordo com a localização da doença.....	67
Figura 9: Distribuição do tipo de manifestações perianais ocorridas em 83 pacientes com DC.....	70
Figura 10: Percentual de MEI apresentadas por 105 pacientes com DC divididas em 11 categorias.....	73
Figura 11: Proporção de MEI em homens (n= 82) e mulheres (n= 97) com DC.....	74
Figura 12: Distribuição dos casos de primeira ressecção intestinal que ocorreram nos cinco anos iniciais da DC (n= 51).....	78
Figura 13: Curva de Kaplan-Meier estima a probabilidade de permanecer livre de cirurgia abdominal ao longo do tempo.....	79
Figura 14: Proporção de pacientes submetidos à cirurgia abdominal de acordo com a localização da doença.....	82
Figura 15: Proporção de pacientes submetidos à cirurgia abdominal nos três grupos de comportamento da DC.....	82

Figura 16: Curva de Kaplan-Meier estima a probabilidade cumulativa de sobrevida em pacientes com DC.....	85
Figura 17: Curvas de Kaplan-Meier estimando a probabilidade de os pacientes estarem livres de uma complicação penetrante e estenosante e livres de uma complicação penetrante.....	89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Manifestações extraintestinais da DC ^{25, 31, 65}	30
Quadro 2: Classificação de Viena (1998) e Montreal (2005) para a DC ^{15, 17, 79}	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Taxas de incidência e prevalência graduadas em quintiles para DC ³⁵	22
Tabela 2: Taxas de hospitalização por DC em várias regiões do mundo.....	42
Tabela 3: Dados clínicos e demográficos dos pacientes com DC incluídos no estudo.....	60
Tabela 4: Distribuição dos pacientes de acordo com a Classificação de Montreal no momento do diagnóstico.....	61
Tabela 5: Relação da idade do diagnóstico com variáveis demográficas, clínicas e hospitalização dos pacientes com DC.....	64
Tabela 6: Variáveis demográficas, clínicas e hospitalização da DC distribuídas de acordo com a localização da doença.....	66
Tabela 7: Variáveis demográficas, clínicas e hospitalização da DC distribuídas de acordo com o comportamento clínico.....	68
Tabela 8: Análise de Regressão de Cox com método de extração <i>Backward*</i> para variáveis associadas com doença complicada.....	69
Tabela 9: Análise de Regressão de Cox com método de extração <i>Backward*</i> para variáveis associadas com comportamento estenosante.....	70
Tabela 10: Relação da doença perianal com variáveis demográficas, clínicas e hospitalização.....	71
Tabela 11: Análise de Regressão de Poisson para variáveis associadas com doença perianal.....	72
Tabela 12: Relação entre MEI e variáveis demográficas, clínicas e hospitalização nos pacientes com DC.....	74
Tabela 13: Indicação do uso de imunossupressores nos pacientes com DC.....	76
Tabela 14: Indicações para o uso de IFX em 49 pacientes com DC.....	77
Tabela 15: Tipo de procedimento cirúrgico abdominal realizado em 61 pacientes com DC.....	79
Tabela 16: Variáveis demográficas, clínicas e hospitalização da DC em pacientes e sua relação com cirurgia abdominal.....	81

Tabela 17: Análise de Regressão de Cox com método de extração <i>Backward*</i> para variáveis associadas à cirurgia abdominal.....	83
Tabela 18: Frequência de internações hospitalares em 141 pacientes com DC.	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ASA: derivados 5-aminossalicilatos	IFX: infliximabe
6-MP: 6-mercaptopurina	IHB: Índice de Harvey-Bradshaw
ADA: adalimumab	IMS: imunossupressor
AINES: anti-inflamatórios não esteroides	MEI: manifestações extraintestinais
Anti-TNF: anti-fator de necrose tumoral α	MG: Minas Gerais
AZA: azatioprina	MSZ: mesalazina
BA: Bahia	MTX: metotrexato
BUD: budesonida	PCR: proteína C reativa
CEP: Colangite Esclerosante Primária	RCUI: retocolite ulcerativa idiopática
CM: Classificação de Montreal	RNM: ressonância nuclear magnética
CS: corticosteroides	RS: Rio Grande do Sul
CV: Classificação de Viena	RTS: retossigmoidoscopia flexível
DC: Doença de Crohn	SP: São Paulo
DII: doença inflamatória intestinal	SSZ: sulfasalazina
EA: espondilite anquilosante	TH: taxa de hospitalização
ECCO: Organização de Colite e Crohn da Europa	TC: tomografia computadorizada
EPA: exame proctológico sob anestesia	TG: trato gastrointestinal
EUA: Estados Unidos da América	TGS: trato gastrointestinal superior
HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre	TMP: taxa de mortalidade padronizada
IADC: Índice de Atividade da Doença de Crohn	USD: ultrassonografia Doppler
IBDQ: Questionário de Doença Inflamatória Intestinal	USER: ultrassonografia endoscópica retal
	VSG: velocidade de sedimentação globular

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica que acomete o trato gastrointestinal (TG) de etiologia desconhecida e fisiopatogenia complexa. Por acometer indivíduos principalmente na idade produtiva e por sua alta morbidade, sua repercussão pessoal, social e econômica é indiscutível ¹.

As suas prevalência e incidência variam com a região estudada, com áreas consideradas de alta incidência como nos Estados Unidos da América (EUA), o Reino Unido e norte da Europa e áreas de baixa incidência como a América do Sul ²⁻⁴. Contudo, nas últimas décadas, observou-se um aumento da prevalência e incidência da DC em vários países ^{2, 5-7}. A morbidade relacionada à doença é causa de desemprego e incapacidade nesta população, provocando ônus considerável à saúde pública ¹. No Brasil existem poucos dados epidemiológicos ⁸⁻¹⁰.

A DC cursa com períodos de atividade intercalados a períodos de remissão clínica ¹¹. ¹². O processo inflamatório persistente ou intermitente provoca dano estrutural intestinal irreversível, culminando em complicações da doença e necessidade de cirurgia ^{13, 14}. Estratificar os pacientes em subgrupos com fenótipos clínicos distintos, estimar a gravidade da doença e o grau de atividade inflamatória são fundamentais tanto para definir o manejo da doença, quanto para estabelecer o prognóstico e permitir a realização de estudos clínicos. A Classificação de Montreal (CM) é a mais recente e considera 3 parâmetros: idade do diagnóstico, localização e comportamento da doença, associada aos modificadores para doença perianal (p) e para doença do trato gastrointestinal superior (TGS) ¹⁵⁻¹⁷.

Há muitos estudos demonstrando que a DC é evolutiva e altera seu comportamento ao longo do tempo ^{16, 18-22}. O padrão inflamatório representa uma forma inicial e precoce da doença, contudo quase metade dos pacientes evolui para uma complicação intestinal estenosante e/ou penetrante da doença após 10 anos de evolução ^{12, 16, 21-24}.

O diagnóstico e manejo dos pacientes com DC é difícil devido à heterogeneidade da apresentação clínica inicial, ao curso variável com períodos de exacerbação e remissão da

atividade inflamatória, além da ausência de uma terapêutica curativa, seja medicamentosa ou cirúrgica ^{25, 26}.

Mais de 80% dos pacientes com DC necessitam de alguma forma de cirurgia durante a vida e 70-90% requerem pelo menos uma ressecção intestinal em 15 anos, contudo recorrência da doença ocorre frequentemente ^{27, 28}.

Os pacientes com DC têm uma mortalidade maior que a população geral. Metanálise incluindo 13 estudos mostrou uma taxa de mortalidade na DC 50% maior do que na população sem a doença ^{2, 29}.

1.2 DEFINIÇÃO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) representa um grupo de condições inflamatórias crônicas do TG, de etiologia desconhecida e patogenia complexa, compreendida pela DC e Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) ³⁰. Ambas são entidades distintas, com apresentação fenotípica diferente, porém em alguns casos, elas têm manifestações tão semelhantes, que mesmo um patologista experiente poderá não distingui-las, sendo neste caso chamada de colite indeterminada, encontrada em 10% dos casos ^{13, 31-33}.

A DC é uma doença idiopática crônica que compromete todo o TG, da boca ao ânus, e que se caracteriza pelo acometimento transmural, focal e assimétrico, com áreas comprometidas intercaladas por áreas normais, com potencial para complicações intestinais e extraintestinais ^{26, 32, 34}.

1.3 EPIDEMIOLOGIA

1.3.1 INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A DC tem ocorrência universal, predominando em países desenvolvidos e industrializados ^{3, 31}. A sua prevalência é maior em áreas urbanas do que em áreas rurais e em classes socioeconômicas mais altas ^{30, 31}.

Há considerável variação geográfica na epidemiologia da DC, com estudos mostrando uma maior incidência e prevalência na América do Norte, Reino Unido e norte da Europa. Estudos de base populacional realizados em países em desenvolvimento são escassos ^{4, 35}. Tanto na Europa quanto nos EUA, observa-se um gradiente norte-sul de incidência da

doença, entretanto a sua incidência vem crescendo em países do sudeste^{3, 4, 31, 36}. Esta grande variabilidade entre as regiões provavelmente reflete diferentes fatores ambientais e genéticos envolvidos, contudo diferenças na metodologia entre os estudos e a forma de notificação da doença dentro do sistema de saúde de cada país devem ser consideradas^{3, 31, 37}. É interessante relatar que se previamente à adolescência, indivíduos originados de áreas de baixa incidência migram para áreas de alta incidência, ocorre neles uma maior chance de desenvolver a doença, particularmente para a primeira geração de familiares destes indivíduos então nascidos em país de alta incidência. Este fato evidencia a contribuição do fator ambiental na patogenia da DC^{30, 38}.

Uma hipótese para explicar a variabilidade na incidência da DC em nações desenvolvidas e não desenvolvidas é a “Hipótese da Higiene”. A exposição a agentes infecciosos especialmente em fases iniciais da vida induz mecanismos de tolerância e regulação imune a qual protege os indivíduos às várias formas de doença atópica e autoimune, incluindo DII^{30, 39}.

Há uma tendência mundial para o aumento na incidência e prevalência da DC nos últimos anos, principalmente em países industrializados^{2-4, 30, 35, 40}. Em revisão sistemática utilizando estudos de base populacional, observou-se um aumento na incidência da DC ao longo do tempo e em diferentes regiões do mundo, indicando que ela está se tornando uma doença globalmente distribuída. A incidência anual da doença varia com a região geográfica (Figura 1 e Tabela 1), situa-se entre 0,3 a 12,7 por 100.000 na Europa (1930-2008), 0,04 a 5,0 por 100.000 pessoas na Ásia e Oriente Médio (1950-2008) e 0 a 20,2 por 100.000 pessoas na América do Norte (1920-2004). Já a prevalência da DC varia de 0,6 a 322 por 100.000 pessoas na Europa, de 0,88 a 67,9 por 100.000 pessoas na Ásia e Oriente Médio e de 16,7 a 318,5 por 100.000 pessoas na América do Norte^{7, 35, 37}. A incidência da DC em pacientes maiores de 60 anos foi de 2,5 por 100.000 pessoas, segundo coorte francesa⁴¹.

No Brasil, há um gradiente norte-sul e urbano-rural, que são provavelmente relacionados menos à área geográfica e mais a diferentes populações dentro do país e seu acesso aos serviços de saúde⁴². Não há ainda dados epidemiológicos consolidados, contudo observa-se um aumento da incidência da DC em algumas regiões do país. Estudo no Sudeste (1980-1999) observou um aumento na incidência da doença principalmente do primeiro quinquênio para o segundo (17 para 46 casos)⁸. Em São Paulo (SP), a prevalência estimada

da DC é de 5,65 casos/por 100.000 habitantes, com uma incidência estimada de 3,50 casos/100.000 habitantes-ano, semelhante a outros países da América Latina. ⁹. Estudo em Minas Gerais (MG) concluiu que a incidência da doença está aumentando no Brasil e, provavelmente, na América do Sul, antes considerada como região de baixa frequência da doença ¹⁰.

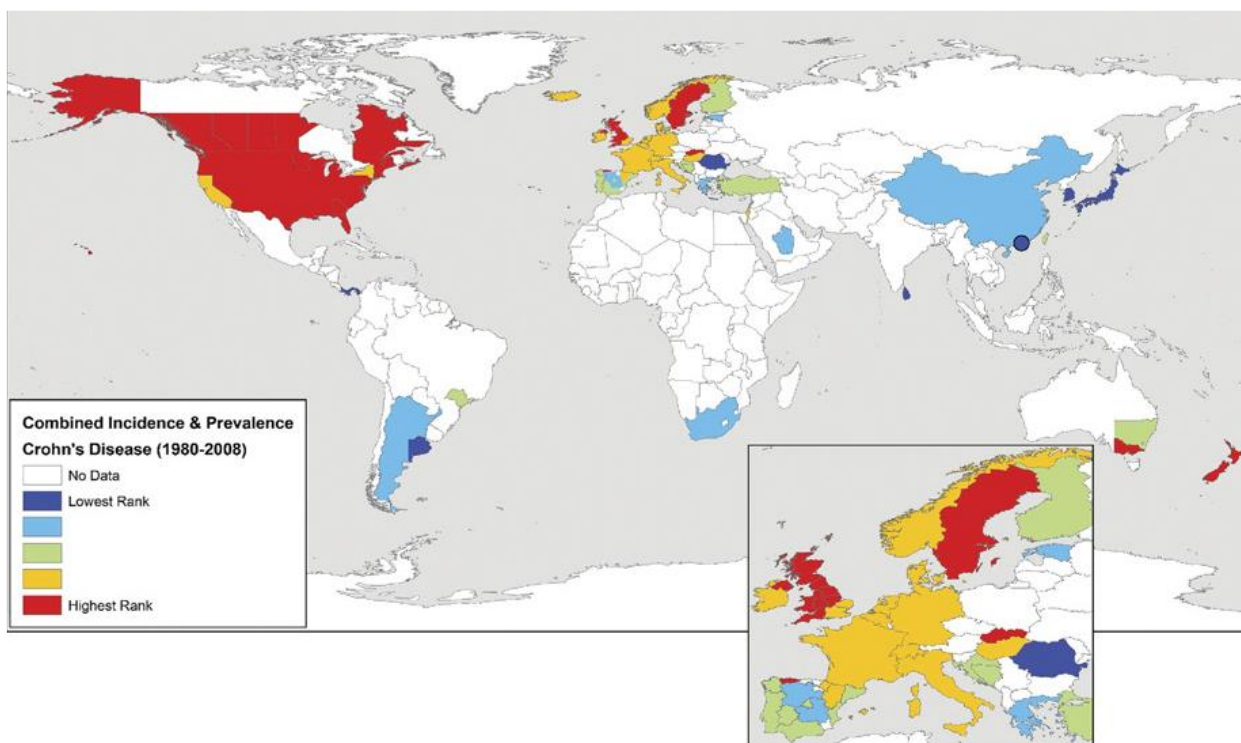


Figura 1: Taxas de incidência e/ou prevalência mundial após 1980. Valores de incidência e prevalência foram graduados em quintiles representando ocorrência da DC baixa (azul claro e escuro), intermediária (verde) e alta (amarelo e vermelho) ³⁵.

Tabela 1: Taxas de incidência e prevalência graduadas em quintiles para DC ³⁵.

Quintile (percentual)	Incidência (por 100.000 pessoas-ano)	Prevalência (por 100.000)
0 a 19 (Azul escuro)	0,0 – 0,80	0,6 – 6,75
20 a 39 (Azul claro)	0,81 – 1,94	6,76 – 25,0
40 a 59 (Verde)	1,95 – 3,76	25,1 – 48,0
60 a 80 (Amarelo)	3,77 – 6,38	48,1 – 135,6
80 a 100 (Vermelho)	6,39 – 29,3	135,7 – 318,5

Nota: Limites (marcados pela cor) correspondendo à incidência e prevalência na figura 1.

Fonte: Gastroenterology 2012; 142: 46-54.

1.3.2 IDADE E SEXO

O pico de incidência da DC ocorre em torno dos 30 anos de idade ⁴, podendo ocorrer em qualquer faixa etária, com relato de um segundo pico de incidência menos evidente entre 60-70 anos. Esta apresentação bimodal, entretanto, não foi confirmada em alguns estudos ^{2, 31}.

A doença tende a ter uma discreta predominância no sexo feminino, o que ocorre principalmente em regiões de alta incidência ^{3, 4, 31, 37}. Entre pacientes pediátricos, a ocorrência é diferente, com predominância em meninos. A mudança na relação entre os pacientes masculinos e femininos ocorre entre os 14 e 17 anos de idade ².

1.3.3 RAÇA

A influência racial na prevalência da DC é demonstrada em vários estudos. No mesmo país, negros são menos afetados que brancos. Estudos de migração provaram que a doença tem mais alta incidência na população caucasiana do que em outras populações, mesmo localizadas na mesma região. Contudo quando a população negra tem estilo de vida ocidental, a incidência da doença não difere significativamente da população branca ³¹. Adicionalmente, é bem conhecido que a incidência da DII, de uma maneira geral, é mais alta na população judaica do que na não judaica independentemente da localização geográfica. Isto ocorre mesmo que ambas as populações habitem a mesma área, e isto não difere em regiões de alta ou baixa prevalência. Estes dados corroboram a hipótese da combinação de fatores ambientais e genéticos na patogênese da DII ^{2, 31}.

Os indivíduos hispânicos que residem nos EUA são menos propensos a desenvolver DII do que não hispânicos ⁴. De acordo com os resultados observados por Damas e cols, brancos não hispânicos tiveram maior frequência de comprometimento TGS, maior incidência de cirurgias e menor prescrição de imunomoduladores e biológicos do que hispânicos. Estes autores concluíram que há diferenças na apresentação da DII em grupos étnicos distintos ⁴³.

1.3.4 FATORES AMBIENTAIS

Vários fatores ambientais têm sido implicados na expressão da DC, como tabagismo, utilização de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e apendicectomia prévia. O tabagismo é, dentre estes, o melhor estudado e talvez por isso, o que mais esteve associado ao risco de desenvolver a doença, acarretando um curso clínico desfavorável e um risco aumentado de recidiva da doença a despeito de intervenção cirúrgica ^{2, 4, 44}. Permanece incerto se o uso de fármacos, como AINES e contraceptivos orais, altera a incidência da DC ^{31, 45}. Apesar disto, alguns estudos apontam o uso de AINES como responsável por reativar a doença em remissão e relacionam este desfecho a uma alteração de barreira intestinal ⁴⁴. Apendicectomia prévia foi relacionada ao aumento do risco de desenvolver DC em estudo de metanálise ⁴⁶.

Durante anos numerosos organismos foram pesquisados como possíveis agentes causadores da DC. O primeiro agente descrito foi o *Mycobacterium paratuberculosis*, por desenvolver uma doença granulomatosa semelhante à DC. Vários outros candidatos a agentes patogênicos foram descritos, porém nenhum agente biológico até o momento provou ser a etiologia da DC ^{31, 45}.

1.3.5 FATORES GENÉTICOS

A genética tem um papel na susceptibilidade à DII. Historicamente, reconhece-se que um em cada cinco indivíduos com DII relata história familiar da doença. Adicionalmente, parentes de primeiro grau, em particular irmãos, são de risco elevado para DII, com uma maior concordância entre gêmeos monozigóticos para a DC ⁴⁵. A concordância entre gêmeos idênticos é em média 45%, o que reforça a importância de fatores adicionais no desenvolvimento da doença ^{44, 47}.

1.4 IMPACTO ECONÔMICO

O impacto econômico da DC é bastante relevante, principalmente por acometer indivíduos em idade produtiva, ressaltando-se o elevado custo para o serviço de saúde, com consultas, medicamentos, internações, cirurgias e aposentadorias por invalidez ^{48, 49}. Estudo canadense encontrou uma taxa de desemprego de 39% em pacientes com DC moderada a

grave, e 25% dos pacientes recebiam compensação por incapacidade ¹. Outro estudo avaliou o impacto da remissão da DC moderada a grave, e observou que 31% dos pacientes desempregados que atingiram remissão estavam empregados, comparado a 16% daqueles que permaneciam com a doença ativa ⁵⁰. Hospitalizações clínicas e cirúrgicas, incluindo uso de medicações, foram responsáveis por 63% dos recursos gastos com a doença em estudo europeu no período de 1991 até 2004 ⁴⁹.

1.5 QUALIDADE DE VIDA

A DC compromete a qualidade de vida dos pacientes em todos os âmbitos - social, familiar, físico e psicológico ^{1, 51, 52}. Lichtenstein e cols demonstraram que pacientes com doença em atividade têm pior qualidade de vida quando comparados àqueles que estão em remissão clínica ⁵⁰. O impacto da DII na qualidade de vida dos pacientes foi avaliado por Calixto e cols num centro de referência no Sul do Brasil, utilizando o Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ) e a Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar. Os autores, diferentemente de outros estudos, encontraram uma boa qualidade de vida neste grupo de pacientes, e pior qualidade de vida foi associada à intensidade da atividade inflamatória da doença. Níveis altos de depressão foram observados apenas em pacientes com DC em atividade (p= 0,001) ⁵³.

1.6 PATOGENIA

A etiopatogenia da DC é complexa e não é completamente compreendida até o momento. Basicamente quatro fatores, que interagem entre si e com fatores ambientais, estão envolvidos: a) fatores genéticos, em destaque o gene NOD/CARD15; b) fatores luminais, principalmente a microbiota intestinal; c) quebra da barreira intestinal; e d) fatores imunológicos, incluindo imunidade adaptativa e inata ^{13, 44, 45, 54}. Em resumo, a doença é o resultado de uma resposta imune desregulada à microbiota intestinal em um estado de predisposição genética e fatores ambientais condicionantes ⁵⁵. A interação destes fatores está esquematizada na figura 2.

A relação normal entre as bactérias comensais e o intestino humano é simbiótica, ocorrendo uma adaptação da resposta imunológica a uma série de estímulos bacterianos e antígenos alimentares, ao qual o intestino está constantemente exposto. Neste contexto, o

intestino humano apresenta um grau de inflamação crônica sem que isto implique em um diagnóstico de doença ou anormalidade, chamado de estado de tolerância. O que distingue a DII de uma resposta inflamatória vista no intestino normal é a inadequação regulatória da resposta imunológica anti-inflamatória. No indivíduo saudável, o intestino torna-se inflamado em resposta a um potencial patógeno e então retorna ao estágio normal de tolerância, quando o patógeno é eliminado. Nos pacientes com DII, o sistema imunológico da mucosa permanece cronicamente ativado determinando um processo inflamatório constante ^{45, 54}.

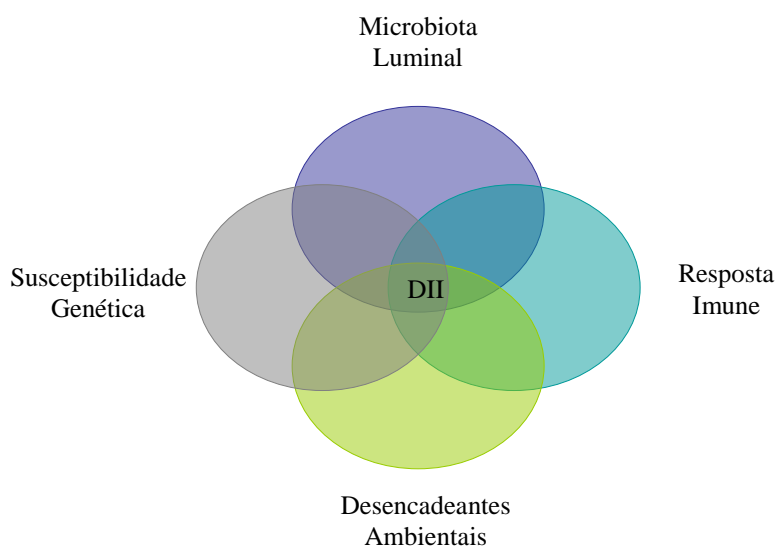


Figura 2: Interação de vários fatores na patogênese da DII ⁵⁴.

Fonte: Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3: 390-407.

Atualmente há vários genes implicados na patogênese da DII. Os genes implicados regulam várias funções biológicas importantes, incluindo a regulação da resposta imune, a função e a integridade da barreira mucosa e morte bacteriana, e/ou a homeostase ⁵⁴. A resposta anormal a bactérias intestinais comensais é dirigida pela carga genética do hospedeiro, uma vez que muitos dos genes de susceptibilidade identificados têm um papel na identificação bacteriana. O primeiro gene identificado na DC, *NOD2/CARD15*, pertence à família de receptores de reconhecimento padrão, que tem a função de reconhecer

sequências bacterianas específicas e são responsáveis pela defesa contra estes organismos ⁴⁵.
⁵⁶. Outros genes associados à DC são SIC22A4 e SLC22A5, DLG5 e PPARG ⁵⁴.

Alteração na microbiota intestinal, com diminuição da diversidade microbiológica, denominada de disbiose, tem emergido como uma importante descoberta. A Hipótese da Higiene que indica uma reduzida biodiversidade como um fator comum na sociedade moderna, é agora considerada o mais importante fator ambiental causador do aumento da incidência da doença ⁵⁷. Em áreas onde há uma riqueza de espécies de helmintos, vírus e bactérias intestinais, ocorrem mudanças genéticas no *loci* dos genes das interleucinas, envolvidos no processo inflamatório e na tolerância intestinais ^{38, 56}. Independentemente do micróbio intestinal, mudanças na microbiota intestinal têm um papel central tanto na iniciação quanto na perpetuação da resposta imune intestinal desregulada. No entanto, se a disbiose observada é causa ou consequência da DC ainda permanece incerto ^{45, 56}. Adicionalmente outros fatores ambientais afetam a expressão da DII e são considerados modificadores da doença, como o tabagismo, o uso de AINES e a apendicectomia prévia, já descritos ⁴⁵.

A barreira intestinal é a primeira linha de defesa do sistema imune. A quebra dessa barreira, possivelmente devido às mudanças na expressão de proteínas de junção intercelular, resulta no aumento da permeabilidade intestinal e no acesso dos antígenos luminiais à lâmina própria a qual é densamente povoada por células imunes ¹³. O estímulo inflamatório, associado à perda da tolerância imunológica, é fator desencadeador da resposta imune exacerbada e da inflamação intestinal persistente ^{34, 45}. O comprometimento da função de barreira do epitélio intestinal também é influenciado por fatores genéticos ^{31, 54}.

A resposta imunológica inata (macrófagos e neutrófilos) e a adquirida (células T e B) estão persistentemente ativadas na DC. A resposta imune inata é imediata e inespecífica e consiste no aumento dos macrófagos e das células dendríticas, no aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e aumento da expressão de moléculas de adesão. Já o sistema adquirido gera uma resposta antígeno-específica mediada por células B e T, e, portanto, não é imediata. Os linfócitos *T-helper* I (Th1) e *T-helper* 17 (Th17) estão seletivamente ativados na DC e o perfil dominante de citocinas produzidas é o interferon- γ e interleucina-12 (Th1) e a interleucina-17 (Th-17) ^{45, 54}.

É importante ressaltar a importância dos fatores psicossociais na DC, embora não sejam a causa da doença. Há várias décadas atrás, pensou-se que a DC era puramente psicossomática. Estudos com análise multivariada encontraram que o estresse está associado ao risco de reativação da DC ⁵¹. Vários estudos indicam que o estresse pode afetar diretamente o TG de forma adversa, por alterar mediadores inflamatórios e neurotransmissores ^{31, 38, 51}. A resposta ao estresse tem um impacto na resposta imune e afeta a microbiota intestinal ^{38, 51}.

1.7 QUADRO CLÍNICO

A DC é bastante heterogênea, tanto na apresentação clínica, quanto na gravidade, na evolução e no comportamento. As manifestações clínicas variam de acordo com o segmento do TG acometido, com a intensidade do processo inflamatório, com a extensão da doença e a existência de complicações ^{30, 36}.

1.7.1 SINAIS E SINTOMAS

A diarreia é o sintoma mais frequente, presente em 85% dos pacientes com DC. Dor abdominal e perda de peso são também frequentemente observadas. A presença de muco e sangue nas fezes ocorre em 40%-50% dos pacientes, sendo menos comum do que na RCUI. As lesões anorretais ativas ocorrem em 20% a 50% dos pacientes com DC e provocam urgência para evacuar e tenesmo. Dor no quadrante inferior direito do abdômen é um sinal de comprometimento do íleo terminal e, às vezes, é difícil diferenciar de apendicite aguda ^{25, 36}. Sintomas sistêmicos como mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos, febre e comprometimento nutricional são frequentes ^{32, 36}. Na DC de início na infância, podem ocorrer retardo do crescimento e da maturação sexual, além de dificuldade de aprendizagem ⁵⁷.

No exame físico, o paciente pode apresentar emagrecimento, palidez cutânea e da mucosa, febre, taquicardia e presença de lesões orais. Dor e massa abdominal à palpação do quadrante inferior direito do abdômen são achados comuns e sugestivos de DC ^{26, 30}. Desnutrição calórica e proteica é um achado frequente. Em nosso meio, Bin e cols encontraram um percentual de 73,3% de desnutrição calórica e proteica, utilizando a força do aperto de mão não dominante como marcador de desnutrição ⁵⁸. O índice de massa

corporal neste estudo detectou somente 6,7% de desnutrição e os autores não recomendam esta medida como método de avaliação antropométrica nesta população ⁵⁸.

No esôfago, o sintoma de apresentação mais comum é a disfagia com odinofagia, e por vezes, sintomas semelhantes aos da doença do refluxo gastroesofágico ⁵⁹. Os sintomas da DC gastroduodenal são epigastria, dispepsia, náuseas, vômitos e perda de peso, mimetizando doença péptica ²⁶.

A doença perianal é uma manifestação incapacitante, cujas manifestações incluem plicomas, hemorroidas, fissuras, úlceras, abscessos, fístulas, estenose de canal anal e neoplasia ⁶⁰⁻⁶³. Consequências das fistulas perianais incluem drenagem purulenta, dor, formação de abscesso, dispareunia, dificuldade para evacuar e incontinência fecal ⁶⁴. Todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de lesões perianais, sendo muitas vezes necessário um exame proctológico minucioso sob sedação ou anestesia ⁶⁵.

As principais complicações da DC são estenoses fibróticas, levando à obstrução intestinal, abscessos e fístulas abdominais e perianais ¹¹. De forma geral, as complicações podem ser agudas ou crônicas e, na maioria dos casos, demandam intervenção cirúrgica de emergência ou eletiva. As complicações agudas são os abscessos, fístulas com sepse, obstrução intestinal, megacólon tóxico, hemorragia maciça e perfuração em peritônio livre. As complicações crônicas são estenose, fístulas internas e externas, doença perianal, manifestações extraintestinais (MEI), retarde de crescimento e malignidades ^{30, 66}. A obstrução pilórica e duodenal é uma complicação da DC gastroduodenal ⁶⁷.

1.7.2 MANIFESTAÇÕES EXTRAINTESTINAIS

As MEI associadas à DC ocorrem em 25% a 46% dos pacientes ⁴. Usualmente acompanham os sintomas da doença, mas podem precedê-los por anos e constituir a primeira evidência clínica da doença intestinal ^{31, 38}. Algumas MEI cursam temporariamente com a atividade da DC, enquanto outras têm um curso independente. A artrite periférica (tipo I), o eritema nodoso, as aftas orais e a episclerite relacionam-se à atividade da doença, enquanto o pioderma gangrenoso, a uveíte, as espondiloartropatias e a colangite esclerosante primária (CEP) ocorrem independente da atividade da doença ⁶⁵. As MEI da DC estão listadas no quadro 1.

Quadro 1: Manifestações extraintestinais da DC ^{25, 31, 65}.

Manifestação reumatológicas	artrite periférica: pauciarticular (tipo I) e poliarticular (tipo II), artralguas, espondilite anquilosante (EA) e sacroileíte
Manifestações dermatológicas	eritema nodoso, pioderma gangrenoso e úlceras orais aftosas ou em “ <i>cobblestone</i> ”
Manifestações oculares	uveíte, episclerite
Manifestações hepatobiliares	CEP, pericolangite, hepatite autoimune, colelitíase, esteatose hepática, amiloidose hepática
Manifestações pancreáticas	pancreatite autoimune
Manifestações renais	nefrolitíase, amiloidose, hidronefrose
Outras	desordem óssea metabólica, hipercoagulabilidade

Fonte: Gastroenterology 2007; 133: 1670-89; Eur J Radiol 2000; 35: 154-67; Gut 2006; 55 suppl 1: i36-58.

A artralgia é mais frequentemente encontrada que a artrite, podendo estar associada à tendinosopatia e ocorre assimetricamente em grandes articulações ²⁵. A artrite periférica da DC é subdividida em 2 tipos. A do tipo I é pauciarticular, com menos de 5 articulações comprometidas, e afeta grandes articulações, ocorrendo em 0,6% dos pacientes. É frequentemente aguda e autolimitada e não leva a dano permanente, geralmente coincidindo com a atividade inflamatória intestinal. A do tipo II é poliarticular (≥ 5 articulações), simétrica, principalmente comprometendo as pequenas articulações das mãos, tem longa duração (meses a anos) e ocorre independentemente da atividade da DC, com uma frequência de 4% ⁶⁵. A sacroileíte ocorre em 30% dos pacientes com DC. A forma assintomática é comum, porém quando sintomática se caracteriza por dor na região glútea desencadeada pelo repouso e que melhora com os movimentos. O sintoma principal da espondilite anquilosante (EA) é dor lombar baixa crônica, com presença de limitação da flexão espinhal, demonstrada no exame físico ^{25, 65}.

Desordens hepatobiliares são comumente encontradas na DII. Alteração das enzimas hepáticas ocorre em 40% dos pacientes com DC. CEP ocorre em 2% a 8% dos pacientes com DII, é menos comum na DC do que na RCU, sendo mais frequente em homens, e seu diagnóstico é altamente relevante uma vez que ela está associada a elevado risco de desenvolver carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma e câncer colorretal ^{4, 25, 65}. Colelitíase é frequente, presente em 30% a 45% dos pacientes com DC ³¹.

O eritema nodoso é a lesão cutânea mais frequente nos pacientes com DII, ocorrendo em 15% dos pacientes com DC. Caracteriza-se por um nódulo subcutâneo doloroso de

coloração eritematosa ou violácea, localizado predominantemente na face extensora das extremidades, geralmente tibial anterior. Pioderma gangrenoso ocorre em 0,5% a 20% na DC, sendo encontrado em qualquer lugar do corpo, normalmente em áreas expostas ao trauma. Inicialmente as lesões são sob a forma de pápulas ou pústulas, únicas ou múltiplas, que após subseqüente necrose da derme, evoluem para úlceras profundas com conteúdo purulento ^{25, 65}. A estomatite aftosa e as úlceras orais ocorrem em 6% a 30% dos pacientes com DC.

A DC pode também ser complicada por desordens decorrentes de situações metabólicas relacionadas à má absorção intestinal, tais como nefrolitíase (12% a 28% dos pacientes), desordem óssea metabólica, que ocorre em 20% a 50% dos pacientes, ou anemia ²⁶. Outras desordens como ansiedade e depressão, doença hepática gordurosa não alcoólica, hipercoagulabilidade e amiloidose são também descritas ^{26, 30}.

1.8 CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE CROHN

A classificação da DC é um importante passo na caracterização da evolução clínica e no prognóstico da doença e para orientar a escolha terapêutica, porém o amplo espectro de manifestações da doença a tem tornado problemática ⁶⁸. Adicionalmente, uma classificação uniforme e reprodutível possibilita a comparação entre os diversos estudos clínicos. Diversos parâmetros são utilizados para classificar a DC como localização e comportamento, atividade e gravidade da doença ^{36, 69}.

1.8.1 LOCALIZAÇÃO

Considerando-se a localização da doença, o envolvimento ileocolônico é o mais frequente (40-50%), seguido pela doença do intestino delgado isolada em 28% a 30% e doença do cólon em 25% a 30% ^{25, 27, 70}. O acometimento esofágico e gastroduodenal é raro e ocorre geralmente em associação com doença intestinal ³⁶. Doença do TGS e do intestino delgado proximal ocorrem em 5% a 15% dos casos, geralmente associada à doença ileal ou ileocolônica ^{23, 71}.

A incidência da DC perianal varia de 14 a 38% dos pacientes, com evolução independente do envolvimento intestinal e mais frequentemente naqueles com doença de localização colônica ou ileocolônica, podendo inclusive preceder o diagnóstico da doença

em anos ^{61, 63, 72}. A sua prevalência aumenta com a progressão distal da doença ^{61, 63}. As fístulas perianais são classificadas em simples e complexas, de acordo com classificação proposta pela Associação Americana de Gastroenterologia (AGA), baseada na localização da fístula e suas características⁷². Deste modo, as fístulas simples são baixas e superficiais, não associadas à abscesso ou estenose, enquanto as fístulas complexas são altas e podem estar associadas a múltiplos orifícios externos, abscessos, fístula retovaginal ou estenose ^{60, 73}.

1.8.2 COMPORTAMENTO CLÍNICO

Quanto ao comportamento, a DC pode ser inflamatória (não penetrante/ não estenosante), penetrante e estenosante ^{16, 20, 22, 23, 26, 69, 74-78}, sendo o primeiro a apresentação inicial em mais de dois terços dos casos ²⁷.

A Classificação de Viena (CV) foi introduzida no Congresso Mundial de Gastroenterologia, baseada na análise de três variáveis para classificar os pacientes com DC: idade do diagnóstico (A), localização (L) e comportamento (B) ⁷⁹. Posteriormente uma atualização desta classificação, denominada Classificação de Montreal (CM), foi proposta no Congresso Mundial de Gastroenterologia em Montreal (2005), e além das variáveis selecionadas previamente, foi incluída modificadores para doença perianal (p) e do TGS. Esta última classificação permite categorizar um subgrupo de pacientes com idade menor que 17 anos, não inclui a doença perianal como doença penetrante, e dissocia a doença do TGS isolada daquela associada ao comprometimento intestinal ^{15-17, 20, 23, 36, 62, 77}. As duas classificações são mostradas no quadro 2.

Quadro 2: Classificação de Viena (1998) e Montreal (2005) para a DC ^{15, 17, 79}.

	Viena, 1998	Montreal, 2005	
Idade do diagnóstico (A)	A1 - ≤ 40 anos A2 - > 40 anos	A1- <16 anos A2 - 17 a 40 anos A3 - > 40 anos	
Localização (L)	L1 - íleo terminal L2 - cólon L3 - ileocolônica L4 - TGS	L1 - íleo terminal L2 - cólon L3 - ileocolônica L4 - TGS isolado	<u>Modificador TGS</u> L1 _{L4} L2 _{L4} L3 _{L4}
Comportamento (B)	B1- não penetrante/ não estenosante B2 - Estenosante B3 - Penetrante	B1- não penetrante/ não estenosante B2 - Estenosante B3 - Penetrante	<u>Modificador doença perianal</u> B1p B2p B3p

Fonte: Inflammatory Bowel Disease 2000; 6: 8-15; Can J Gastroenterol 2005; 19 suppl A: 5-36.

1.8.3 ATIVIDADE DA DOENÇA DE CROHN

Nos últimos anos muitos instrumentos foram criados para avaliar a atividade da DC, contudo ainda não existe um método considerado padrão ouro. A aferição da atividade pode ser realizada por sintomas clínicos, exames laboratoriais e sorológicos, achados endoscópicos e patológicos, bem como índices que utilizam múltiplos parâmetros, sendo o Índice de Atividade da Doença Crohn (IADC) e o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) os mais conhecidos.

O IHB é um índice mais simples para avaliar a atividade da doença, além de ser mais prático para uso diário, ao contrário do IADC que é mais complexo e consome mais tempo ^{80, 81}. O IHB mantém uma boa correlação com o IADC, que é o índice mais frequentemente usado e considerado padrão de referência nos estudos clínicos para avaliação da atividade da doença ⁸¹⁻⁸³. O IHB avalia 5 parâmetros: bem estar geral, dor abdominal, número de evacuações líquidas, massa abdominal e complicações ^{80, 81}. De acordo com este índice, paciente em remissão clínica tem valor < 4, sem uso de corticoide. Na DC leve a moderada seu valor é ≥ a 5 e ≤ a 7, e na doença moderada a grave é ≥ a 8 ⁸². Na doença perianal, utiliza-se o Índice de Atividade da Doença de Crohn Perianal para avaliar a atividade de fístulas perianais, o qual foi validado e utilizado em vários estudos ⁶⁰. Escores de qualidade de vida

relacionados à saúde tais como IBDQ também são validados como medidas de sintomas sistêmicos e intestinais, assim como avaliam a função emocional e social dos pacientes com DII⁸⁴.

Vários exames laboratoriais são utilizados na prática clínica para avaliar a atividade inflamatória da doença, associado ao quadro clínico do paciente. Proteína C reativa (PCR) e velocidade de sedimentação globular (VSG) são exames laboratoriais de resposta inflamatória de fase aguda e os mais amplamente utilizados, sendo o segundo menos acurado que o primeiro³⁶. Observa-se evidente resposta da PCR em 70 a 90% dos casos, apresentando boa correlação com os graus de atividade clínica e inflamação endoscópica e histológica³⁶. Elevações de PCR são mais comuns na DC do que na RCUI, provavelmente devido à maior profundidade da inflamação e aos maiores níveis séricos de interleucina-6 na DC⁸⁴. Anemia, leucocitose, trombocitose e hipoalbuminemia também são indicativas de inflamação intestinal ativa, embora inespecíficas^{25,36,84}.

Os marcadores fecais de atividade da doença como calprotectina, lactoferrina e α 1-antitripsina podem ser utilizados no seguimento de pacientes com DC como um sinal de alerta para recorrência da atividade da doença, sendo os dois primeiros os mais frequentemente usados. Estes testes também são capazes de servir de triagem para presença de inflamação intestinal, sendo usados no diagnóstico diferencial com síndrome do intestino irritável^{30,83,84}. Os biomarcadores fecais calprotectina e lactoferrina têm uma maior correlação com doença de cólon do que de íleo. A calprotectina é uma proteína neutrofílica que permanece estável nas fezes por 7 dias em temperatura ambiente^{83,84}. Ela se correlaciona bem com o grau de inflamação endoscópica, podendo indicar recorrência iminente da doença em remissão e ser útil no manejo destes pacientes^{30,36,84}. A sensibilidade e a especificidade da calprotectina em prever recidiva em pacientes com DII são de 90% e 83% respectivamente⁸⁵.

1.9 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DC pode ser difícil, devido à multiplicidade e heterogeneidade dos aspectos clínicos já comentados. Uma vez que não existe até o momento um exame único que permita diagnosticar a DC, a combinação de manifestações clínicas e exames bioquímicos, sorológicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos se faz necessária²⁶.

A investigação laboratorial inicial deve ser realizada com o intuito de demonstrar doença inflamatória aguda e/ou crônica, devendo incluir hemograma, PCR e VSG ³⁶. Atenção deve ser dada à trombocitose secundária à atividade inflamatória, uma vez que complicações tromboembólicas ocorrem em 1%-6% dos pacientes com DII ²⁵. Dosagens de eletrólitos, albumina sérica, vitamina B12, ferro e ferritina devem ser realizados para pesquisar má absorção ou perda crônica de nutrientes. Ferritina pode estar elevada na doença em atividade, mesmo em casos de anemia severa, conseqüentemente outros marcadores de deficiência de ferro devem ser pesquisados para melhor avaliação desta deficiência ³⁰. Em alguns casos de colite de difícil classificação, testes sorológicos – anticorpo citoplasmático antineutrofílico perinuclear (pANCA) e anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) – podem ser solicitados, porém não são específicos ³⁰.

Investigação para patógenos bacterianos, virais e parasitas através de testes fecais pode ser útil no diagnóstico diferencial em algumas situações. Pesquisa de toxina para o *Clostridium difficile* é necessária para diferenciar DC de colite por este agente ou para investigação de infecção concomitante ^{25, 30}. Exames fecais para excluir uma etiologia infecciosa podem ser necessários durante recidivas e antes que terapias imunossupressoras sejam iniciadas ²⁵.

O exame endoscópico é de extremo valor para o diagnóstico, seguimento e manejo ⁸⁶. A aparência endoscópica, distribuição e aspecto das lesões ajudam a diferenciar DC de RCUI em muitos casos. Tipicamente, observam-se edema da mucosa e ulcerações que podem ser aftoides, superficiais ou profundas, frequentemente circundadas por mucosa de aspecto normal, a não ser em estágios avançados da doença. As úlceras serpiginosas, muito características, são lineares, muitas vezes longas e estão dispostas paralelamente ao eixo da parede intestinal. Também podem ocorrer úlceras transversais a esse eixo. Na doença crônica, um aspecto em pedras de calçamento (*cobblestone*) é bastante característico da doença, onde as úlceras longitudinais e transversais profundas, atingindo a submucosa, com mucosa preservada ou regenerada entre elas, formam um aspecto irregular que lembra um calçamento em paralelepípedo ^{25,36}. Ileocolonoscopia com múltiplas biópsias é o procedimento inicial de primeira linha para estabelecer o diagnóstico, avaliar severidade e extensão da ileocolite, sendo também importante na avaliação da gravidade da doença durante uma exacerbação, avaliar a resposta terapêutica, além da vigilância de neoplasia de cólon nos pacientes com

doença colônica prolongada ^{25, 26, 36}. Neste caso, a cromoscopia tem sido utilizada de rotina na pesquisa de lesões com displasia ^{25, 87}. Frequentemente o padrão histopatológico não consegue confirmar o diagnóstico da DC, porque muitas alterações se sobrepõem às da RCUI. Um critério importante para o diagnóstico de DC é a presença de granuloma, encontrado em 47% dos pacientes, contudo eles são detectados em 40% a 60% dos casos de espécime ressecado e apenas em 15% a 36% em amostras de biópsia ^{25, 88}. Outros parâmetros úteis na avaliação histológica para o diagnóstico diferencial das DII é a contagem de eosinófilos e pesquisa de CD30 por imuno-histoquímica. De acordo com o observado por Flores e cols, estes últimos achados são menos frequentes na DC do que na RCUI ⁸⁹. De forma geral, endoscopia digestiva alta não é recomendada como procedimento inicial, a não ser que exista uma suspeita clínica de envolvimento do TGS no adulto ²⁵.

A enteroscopia com balão único ou duplo e a cápsula endoscópica são métodos promissores, sensíveis e úteis na avaliação do intestino delgado, tendo a primeira, a vantagem de permitir coleta de material para exame histológico e realizar procedimentos terapêuticos ^{36, 87}. Em metanálise, a cápsula endoscópica se mostrou superior a outras modalidades de estudo do intestino delgado (radiografia com bário, enterotomografia, enterorressonância, enteroscopia e ileocolonosopia) para o diagnóstico de DC não estenosante. O inconveniente deste método é a incapacidade de realizar biópsias, o risco de obstrução intestinal na doença estenosante, o tempo dispendido com a análise das imagens e o alto custo ^{25, 90}.

Apesar de sua baixa sensibilidade, o trânsito intestinal é ainda o método mais usado na avaliação do comprometimento do intestino delgado, devido à fácil disponibilidade nos serviços de saúde e ao custo baixo. Entretanto a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) com enterografia (o contraste é deglutido) ou enteróclise (o contraste é ofertado por sonda nasogástrica), com ou sem contraste injetável, são métodos superiores para esta avaliação ²⁵ e vêm substituindo o trânsito intestinal com bário ⁸⁷. A ultrassonografia com Doppler (USD), a TC e a RNM são úteis no diagnóstico, na avaliação da atividade inflamatória, na detecção das complicações intestinais e extraintestinais. A RNM e a TC podem diferenciar atividade inflamatória de fibrose e, portanto, distinguir lesões fibroestenóticas cicatriciais da DC daquelas inflamatórias, crucial no manejo destes pacientes ²⁵.

A RNM é superior à TC na documentação da doença perianal e tem se tornado uma grande ferramenta para a detecção de fístulas perianais e abscessos e na diferenciação e classificação de trajetos fistulosos, sendo utilizada com frequência para guiar cirurgiões na avaliação pré-operatória. Uma alternativa à RNM da pelve é a ultrassonografia endoscópica retal (USER) que permite diferenciar fistulas simples de complexas e tem alta sensibilidade para detectar abscessos perianais, porém apresenta a desvantagem de ser desconfortável e examinador dependente ²⁵.

1.10 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CROHN

A história natural da DC é caracterizada por comportamento recorrente com períodos de atividade da doença, intercalados com períodos de remissão ¹¹. A remissão da doença durante um ano completo prediz uma chance em torno de 80% de remissão no ano seguinte, enquanto uma reativação recente prediz uma chance de apenas 16% a 30% de remissão clínica no próximo ano ^{27, 70, 91}. É importante ressaltar que o curso clínico da DC é geralmente leve, estando os pacientes frequentemente em estado de remissão clínica ou cirúrgica ^{68, 92}. Estudo realizado na população norueguesa em cooperação com o grupo de estudo IBSEN identificou quatro diferentes padrões de apresentação da DC em termos de gravidade e sintomas (diarreia, dor abdominal e perda ponderal) durante o período de 124 meses de seguimento. Os padrões clínicos dos pacientes foram categorizados em: (1) diminuição da intensidade dos sintomas intestinais com o tempo (43%), (2) aumento na intensidade dos sintomas (3%), (3) doença com sintomas intestinais contínuos (19%) e (4) sintomas intestinais intermitentes (32%) ^{11, 12, 93}.

A atividade inflamatória persistente ou intermitente da DC em longo prazo provoca dano estrutural ao TG, culminando na ocorrência de complicações da doença e, por conseguinte, na necessidade de cirurgia. Um instrumento para medir o dano estrutural cumulativo e irreversível do intestino foi desenvolvido e publicado recentemente por Pariente e cols, denominado de Score de Lémann. Este score com apresentação gráfica considera ambas a extensão e a severidade do dano intestinal, incluindo lesões estenosantes e penetrantes, e cirurgia prévia ¹⁴.

A localização da DC se altera minimamente ao longo do tempo e isto ocorre apenas em 9% a 15% do pacientes em um período de 10 anos ^{16, 20, 23, 27, 70, 94}. A localização inicial é

um fator determinante do comportamento clínico ^{16, 68, 75}, sendo a doença ileal associada a um comportamento estenosante e a doença ileocolônica a uma maior frequência de complicações penetrantes ^{19, 20, 68, 75, 77}. Doença colônica apresenta mais frequentemente comportamento inflamatório no diagnóstico ²⁴, associada a uma evolução mais tardia para complicações intestinais ¹⁶, e se mostrou um fator protetor contra cirurgia em vários estudos ^{12, 23, 95-97}. O envolvimento do intestino delgado e do TGS são mais comuns em pacientes com diagnóstico ocorrendo antes dos 20 anos, enquanto a doença colônica é mais frequente em pacientes com diagnóstico mais tardio (> 40 anos) ^{15, 41, 77, 98}.

Em coorte de pacientes com DC de cólon isolada, houve um predomínio do padrão inflamatório (86,7%) em relação às doenças estenosante (3,7%) e penetrante (10,4%). No grupo de pacientes com doença de cólon houve maior frequência de mulheres, de não fumantes e de pacientes com idade superior a 40 anos no diagnóstico quando comparado àqueles com doença ileal ou ileocolônica ⁹⁵. Pacientes com doença do TGS, categoria L4 da CM, apresentaram uma maior proporção de doença estenosante e penetrante, assim como uma maior frequência de cirurgias e hospitalizações do que o grupo não-L4 em uma coorte chinesa ⁹⁹.

A história natural da DC perianal é influenciada pela localização da doença, idade do diagnóstico, tipo de fístula perianal e pela presença ou ausência de abscesso e estenose. A fístula perianal representa um fenótipo distinto da DC penetrante intestinal. A doença colônica confere risco aumentado para doença perianal, assim como o envolvimento do reto pela doença. Fístulas simples tendem a ter uma evolução benigna, já fístulas complexas mais provavelmente persistem e recorrem. Por outro lado o curso clínico da DC é mais agressivo em pacientes com envolvimento perianal ⁶¹. A probabilidade cumulativa de desenvolver doença perianal sintomática é de 42,7% e de fístula perianal é de 28,3% em 20 anos segundo dados coletados em estudo de coorte ⁷³.

A expressão fenotípica da DC difere na dependência da idade do diagnóstico. Doença diagnosticada na infância e adolescência tende a ter uma evolução mais grave, resultando frequentemente em complicações, como estenose e/ou fístulas, além de ser mais extensa, envolvendo múltiplos sítios do intestino, e com maior frequência acomete o TGS ¹⁰⁰. Seguimento prolongado de pacientes com DC de início precoce foi estudado por Freeman e cols. Envolvimento do TGS foi frequente (18,8%); a complicação penetrante foi a

complicação mais encontrada (46,4%) e a ressecção cirúrgica foi necessária em 56,3% dos pacientes ¹⁰¹.

Diferentemente da localização, o comportamento clínico da DC é vulnerável a mudanças, com evolução para complicação ocorrendo ao longo do tempo ^{16, 18, 27}. Após 10 anos de doença, aproximadamente um terço dos pacientes experimentam uma evolução para comportamento estenosante ou penetrante ^{20, 22, 23}. O padrão inflamatório representa uma forma inicial e precoce, com 60% a 80% dos pacientes apresentando este padrão no diagnóstico ^{12, 20, 22-24}. Em estudo de coorte com seguimento mínimo de 20 anos houve uma significativa redução no número de pacientes com doença não estenosante/não penetrante e aumento significativo no número de pacientes com doença penetrante, tendo o padrão estenosante permanecido relativamente estável neste estudo ¹⁹. Vale ressaltar que, embora uma das características estenosante ou penetrante possam predominar no quadro clínico da DC, sobreposição de ambas pode ocorrer ^{19, 20, 69}.

Estudo espanhol obteve e validou um modelo matemático capaz de prever o comportamento da DC, usando 4 variáveis clínicas, que foram duração da doença antes do diagnóstico, início dos sintomas agudo ou insidioso, doença perianal e presença de massa abdominal. Este índice foi útil, principalmente, para prever o padrão estenosante da doença, mas não para o padrão penetrante ^{74, 76}. A idade do diagnóstico abaixo de 40 anos e o comportamento estenosante intestinal no diagnóstico foram descritos como fatores de risco independentes para complicações penetrantes ⁶⁹.

Variáveis clínicas consideradas como associadas a uma evolução mais agressiva da DC são dependência ao corticoide, comportamento estenosante ou penetrante e necessidade de ressecção cirúrgica. Vários são os fatores preditivos de evolução para doença complicada descritos na literatura ⁹³. Os fatores associados a esta evolução foram envolvimento de delgado, presença de doença perianal, idade < 40 anos no diagnóstico, etnia não caucasiana, uso de corticoide no diagnóstico, uso prévio de corticoide, tabagismo ativo, doença extensa, acometimento do TGS e MEI ^{16, 22, 27, 69, 70, 93, 102, 103}. Inversamente, uma evolução mais favorável é descrita em pacientes idosos ⁴¹. Progressão da forma não estenosante/ não penetrante da doença para a forma complicada ocorreu em 9% dos pacientes com idade > 60 anos no diagnóstico ¹⁰⁴.

Cosnes e cols avaliaram os fatores associados a uma evolução leve a moderada da doença. Após análise multivariada, ausência de tabagismo, nível educacional mais alto, reto não comprometido, idade mais tardia no diagnóstico e duração da doença mais longa previamente à inclusão no estudo foram associados a esta evolução¹⁸. Kruis e cols concluíram que idade do diagnóstico mais tardio, níveis inferiores de PCR, menor frequência de doença perianal e menor incidência de complicações (estenose, fístulas, MEI e febre) foram observadas mais frequentemente em pacientes com a forma leve da doença¹⁰⁵.

1.10.1 EVOLUÇÃO PARA CIRURGIA E RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA

A maioria dos pacientes com DC necessitam de alguma forma de cirurgia durante a vida, contudo, a cirurgia não é curativa e recorrência frequentemente ocorre^{27, 28, 67, 106, 107}. A maioria dos pacientes necessita de cirurgia no primeiro e segundo ano após o diagnóstico, indicando uma alta morbidade da doença na fase inicial^{24, 108, 109}. Aproximadamente metade dos pacientes (40%) necessita de uma segunda cirurgia devido à recorrência precoce da doença¹⁰⁷, sendo um terço delas em 5 anos⁶⁷.

A proporção de pacientes submetidos à cirurgia é bastante variável na literatura, oscilando entre 21% a 73,6% dos pacientes em diferentes tempos de seguimento e tipo de populações estudadas^{12, 24, 33, 96, 97, 108, 110-112}. A necessidade de cirurgia vem reduzindo ao longo do tempo como mostrado por estudos de base populacional, embora este achado não seja consensual^{96, 110, 113}. Estudo com 341 pacientes mostrou uma significativa redução na taxa de cirurgia em 5 anos, ocorrendo em 59% dos pacientes diagnosticados entre 1986 e 1991, 37% daqueles diagnosticados entre 1992 e 1997 e em 25% daqueles diagnosticados entre 1998 e 2003¹¹⁰. Outro estudo, analisando 3 coortes, também observou uma redução significativa na taxa de ressecção intestinal¹¹³.

Fatores de risco associados à cirurgia são diversos e diferem entre os estudos. As variáveis mais frequentemente descritas são doença ileal e ileocolônica, comportamento estenosante e penetrante e idade do diagnóstico < 40 anos^{12, 96, 97}. Tabagismo foi um fator de risco independente para primeira cirurgia em análise retrospectiva na Hungria¹¹⁴. Por outro lado, fatores considerados como protetores para cirurgia são uso precoce de tiopurinas e localização colônica da doença^{96, 110}.

Cirurgia na fase inicial da DC ocorreu em 20,1% dos pacientes em três anos, sendo que em metade dos casos ressecção cirúrgica ocorreu nos primeiros 6 meses, segundo Sands e cols ¹⁰⁹. Latella e cols estudaram o curso clínico de pacientes diagnosticados durante cirurgia para abdômen agudo. Houve um risco menor de reintervenção cirúrgica e menor uso de IMS e corticoides durante 1 ano de seguimento nestes pacientes comparado àqueles que não foram operados no diagnóstico. Ser diagnosticado durante a cirurgia foi a única variável independente associada a uma reduzida probabilidade de ressecção intestinal após o diagnóstico. Os autores concluem que cirurgia precoce pode representar uma estratégia válida para o manejo inicial da DC, pelo menos no subgrupo de pacientes com doença ileal e complicada ¹⁰⁶.

A taxa de recorrência pós-operatória da DC varia de acordo com sua definição ^{115, 116}. A recorrência é baixa quando necessidade de uma segunda cirurgia é considerada (recorrência cirúrgica), intermediária quando o fator considerado é o sintoma clínico (recorrência clínica) e alta quando a endoscopia é a ferramenta utilizada (recorrência endoscópica) ⁶⁵. Aproximadamente 75% dos pacientes com DC submetidos à cirurgia tem recorrência endoscópica em 1 ano e 85%-100% em 3 anos. Recorrência clínica ocorre em 30% dos pacientes em três anos, 60% em 5 anos e 94% em 15 anos ^{27, 67, 115, 117}.

Endoscopia realizada logo após a cirurgia frequentemente mostra lesões inflamatórias proximais à anastomose antes mesmo do aparecimento dos sintomas. Olaison e cols encontraram 73% e 93% de recidiva endoscópica em três meses e um ano, e sintomas estavam presentes apenas em 33% e 37% destes pacientes, respectivamente ¹¹⁸. Portanto, endoscopia pós-operatória é útil para o diagnóstico e prognóstico da recorrência cirúrgica, uma vez que a extensão das lesões prediz a época da recorrência clínica ⁵⁵. Recorrência cirúrgica varia de 44% a 55% em 10 anos ⁹⁸.

É importante comentar que pacientes submetidos à cirurgia por uma complicação estenosante ou penetrante têm uma maior probabilidade de ter as mesmas complicações recorrendo no pós-operatório ¹¹⁶. O fator desencadeador das lesões recorrentes é provavelmente de origem luminal, uma vez que as lesões inflamatórias no neóleo terminal só aparecem quando o trânsito intestinal é refeito e o conteúdo fecal atravessa a anastomose, sendo inexistente se uma ileostomia proximal é realizada ^{117, 119}.

Vários fatores de risco para recorrência da DC após ressecção intestinal são descritos na literatura, com intuito de estratificar grupos de risco e orientar a terapia profilática ^{116, 120}. O tabagismo é o fator mais importante, pois aumenta em 2 vezes este risco ^{28, 115}. Em uma metanálise, a presença de granuloma se relacionou com número maior de eventos (recorrência operatória), bem como um espaço menor de tempo para que ela ocorresse, em comparação com pacientes sem granuloma, embora houvesse significativa heterogeneidade entre os estudos ⁸⁸.

1.11 HOSPITALIZAÇÃO

O curso clínico da DII é marcado por recidivas que resultam em necessidade frequente de hospitalizações e cirurgias ¹²¹. Estas hospitalizações para controle da atividade da doença e cirurgias têm servido como marcador prognóstico de doença mais severa e evolução clínica desfavorável ¹²².

Estudos realizados em diversos países que analisaram a frequência de internações por DC, e se houve alguma mudança na sua evolução após a introdução do tratamento biológico, mostraram resultados conflitantes ¹²³. Apesar dos avanços na terapia da DC, taxas de hospitalização aumentaram nos EUA, Canadá e Irlanda ^{121, 124-129}. Por outro lado, outros estudos evidenciaram uma diminuição nestas taxas no Canadá, Minnesota e Califórnia ^{122, 130-132}. Outro parâmetro avaliado é a duração da internação hospitalar, que tem se mostrado mais uniforme entre os estudos, com tendência a diminuir ou estabilizar ao longo do tempo ^{125, 128}. Taxas de hospitalização são detalhadas na tabela 2. As taxas de readmissão hospitalar são bastante variáveis ^{122, 128, 132}, oscilando entre 27,5% a 39,4% ^{122, 128}. Recentemente, Ingle e cols referiram 60% de readmissões hospitalares num período 5 anos ¹³².

Tabela 2: Taxas de hospitalização por DC em várias regiões do mundo.

Autor	Período de observação	Taxa de Hospitalização (TH) /100.000 pessoas
-------	-----------------------	--

Smyth e cols ¹²⁴ (2005)	1996-2001	Elevação de 58% (1077 para 1706 hospitalizações)
Bernstein e cols ¹²² (2006)	1994-2001	Diminuição da TH de 29,2 para 26,9
Nguyen e cols ¹²¹ (2007)	1998-2004	TH global de 18. Aumento anual relativo na TH de 4,3%
Bewtra e cols ¹²⁵ (2007)	1990-2003	Aumento da TH de 9,3 para 17,1
Ingle e cols ¹³² (2007)	1970-2001	69% de hospitalização. TH variou de 315 (1970-1979) para 144 (1990-2001)
Herrinton e cols ¹³¹ (2009)	1998-2005	Diminuição na TH em 33%
Sewell e cols ¹²⁹ (2010)	1994-2006	Elevação da TH de 229,6 para 358,2
Ananthakrishnan e cols ¹²⁶ (2011)	1998-2007	Aumento de internações de 89.673 (1998) para 150.593 (2007)
Nguyen e cols ¹³⁰ (2011)	1988-2008	Hospitalização/pessoa-ano diminuiu de 0,85 na coorte I (antes de 1996) para 0,66 na coorte III (após 2001)

De uma maneira geral, o pico de incidência de internações ocorre no primeiro ano do diagnóstico, e tende a se tornar estável a partir do segundo ano ou mesmo apresenta um declínio com a evolução da doença ^{18, 130}. Nguyen e cols observaram que, após o primeiro ano, a taxa de hospitalizações declinou pela metade e tornou-se estável pelos 5 anos seguintes ¹³⁰.

Sonnenberg e cols encontraram um maior aumento do número de internações no grupo de pacientes idosos em comparação ao grupo mais jovem ¹²⁷, mas esse achado não é uniforme, uma vez que outros estudos referem pico de internações na terceira década de vida ^{121, 122, 128}. Hospitalizações por DC são mais frequentes em mulheres do que em homens ^{122, 126-128}.

1.12 MORTALIDADE

Os pacientes com DC têm uma mortalidade levemente maior que a população geral, embora alguns estudos relatem uma sobrevida similar ^{29, 32, 133, 134}. Metanálise de 13 estudos mostrou uma taxa de mortalidade padronizada (TMP) de 1,52, o que significa uma mortalidade na DC 50% maior do que na população geral ^{2, 7, 29}. Outra metanálise mais recente também confirmou uma mortalidade levemente aumentada na DC (TMP de 1,39) ¹³³.

Contudo em estudo de base-populacional, a mortalidade foi semelhante à população geral (TMP 1,1) ¹³⁵. TMP foi comparada por Jess e cols, que encontraram um aumento da TMP da coorte 1 para a coorte 2, de 1,3 para 2,3, respectivamente ¹¹³.

Causas de morte são predominantemente não relacionadas à DC ^{41, 133}. Em metanálise, foi observado um risco significativamente aumentado de morte por câncer (TMP 1,5), em particular neoplasia de pulmão (TMP 2,72), doença pulmonar obstrutiva crônica (TMP 2,55), doenças gastrointestinais (TMP 6,76) e doenças genitourinárias (TMP 3,28). O percentual de mortes por DC, certas ou possíveis, variou de 26% a 50% em 4 estudos desta metanálise ¹³³. Romberg-Camps e cols encontraram um risco significativamente aumentado para causas gastrointestinais (TMP 7,5) ¹³⁵.

Há relato de que pacientes com maior faixa etária no diagnóstico têm uma mortalidade levemente maior que indivíduos mais jovens ^{3, 134}. Idade maior que 40 anos foi o principal fator de risco associado à mortalidade no estudo de Wolters e cols ¹³⁴. Contudo estudo realizado em Cardiff não evidenciou aumento da mortalidade em pacientes mais velhos. Ao contrário, a TMP diminuiu com a idade, sendo de 16,95 para pacientes entre 10 e 19 anos e de 0,92 para pacientes maiores de 75 anos ⁷. A mortalidade é significativamente maior em mulheres do que em homens com DC ^{135, 136}.

A taxa de sobrevida de pacientes com DC no Japão é de 98,9%, 98,1%, 97,7% e 94,9% em 5, 10, 15 e 20 anos, respectivamente ⁹⁷. A sobrevida em pacientes com DC em Minnesota foi levemente menor do que a esperada, 79% em 20 anos e 73% em 30 anos. Neste estudo, morte ocorreu em 19% dos pacientes em 13,3 anos de seguimento, sendo 35% delas diretamente ou possivelmente relacionadas à DC ¹³⁷.

1.13 TRATAMENTO DA DC

Como não há uma terapia curativa até a atualidade, o objetivo do tratamento é melhorar os sintomas, retirar o paciente da fase ativa o mais breve possível e manter o paciente em remissão, prevenir o surgimento de complicações, hospitalizações e cirurgia, e melhorar a qualidade de vida do paciente ^{30, 68, 71, 138}. Com os avanços médicos, a cicatrização da mucosa e a modificação da história natural da doença têm se tornado o principal objetivo. Se um tratamento induz a cicatrização da mucosa de forma profunda e prolongada, ele reduz complicações e a necessidade de cirurgia ^{27, 70, 71}.

Na escolha da terapêutica mais adequada para o paciente, deve-se considerar o equilíbrio entre a potência da droga e seus efeitos adversos, a resposta prévia ao tratamento, a presença de MEI e de complicações ^{68, 139}.

1.13.1 TRATAMENTO CLÍNICO

A terapia da DC varia com o grau de atividade da doença, a localização e a extensão do processo inflamatório e o comportamento clínico. A sequência de primeiro buscar a indução e então a manutenção da remissão, é a prática padrão no tratamento ⁶⁸. Os fármacos utilizados são os corticosteroides (CS), os derivados 5-aminossalicilatos (5-ASA), que incluem a sulfassalazina (SSZ) e a mesalazina (MSZ), os antibióticos, os imunossuppressores (IMS), como a azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) e metotrexato (MTX), as terapias biológica e nutricional ^{32, 82, 139, 140}.

A cicatrização da mucosa é obtida com o uso de tiopurinas e MTX, nutrição enteral e terapia biológica, mas não com os CS ^{27, 70}. Em pacientes com doença leve pode-se prescindir do uso de medicamentos, embora budesonida (BUD) possa ser uma opção com eventos adversos menores do que os CS e efeitos superiores ao placebo ^{139, 140}. Em meta-análise de estudos clínicos, observou-se que 18% dos pacientes entraram em remissão clínica recebendo placebo ¹³⁹.

Na prática clínica uma estratégia *step-up* é o algoritmo clássico de tratamento. Ela consiste em adicionar medicações, se terapia de primeira linha ou menos tóxica fracassa, dentro de um período de tempo apropriado. Consiste em uma indução de remissão com CS, seguido por repetir curso de CS e AZA no caso de novas recidivas e terapia anti-fator de necrose tumoral α (anti-TNF) se a doença permanece ativa em vigência de terapia com IMS ^{27, 139}. Uma estratégia denominada *step-up* acelerado foi recentemente introduzida, e consiste no início precoce de IMS, combinado à terapia de indução com CS ¹⁴¹. Entretanto, tratamento inicial mais agressivo com indução de remissão com um agente anti-TNF α associado à AZA – estratégia *top-down* – pode ser preferida em casos de doença grave e grande sofrimento do paciente com a doença ativa ^{138, 139}. As estratégias de tratamento *step-up* e *top-down* estão esquematizadas na figura 3. Há evidências de que o tratamento precoce agressivo pode induzir remissão profunda e menor necessidade de terapia subsequente, diminuindo a taxa de cirurgia ¹⁴². Naturalmente o benefício de terapia mais precoce e agressiva deve ser

balanceado com o potencial aumento do risco de infecção e malignidade²⁷. Ainda não se têm critérios bem definidos e consensuais para iniciar uma estratégia agressiva precoce no paciente com DC, contudo há uma tendência em usar a estratégia *top-down* em pacientes com alto risco para progressão rápida do dano intestinal e complicações^{138, 141}. Antes de iniciar tratamento com terapia biológica, CS ou IMS, infecção necessita ser rigorosamente excluída e o potencial papel da cirurgia reavaliado³².

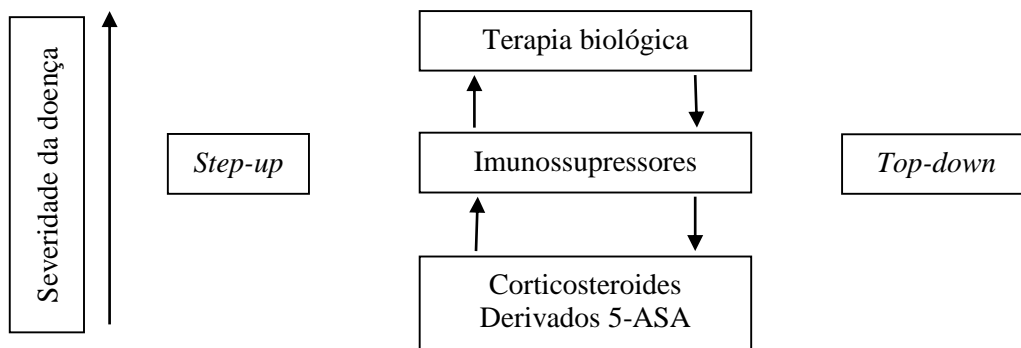


Figura 3: Estratégias *step-up* e *top-down* no manejo da DC^{87, 138}.

Fonte: Digestive Disease 2009; 27: 536-41.

CS sistêmicos são muito eficientes para suprimir a atividade inflamatória, sendo indicado nos casos de DC em atividade moderada a severa, podendo ser utilizados por via oral ou endovenosa a depender da gravidade^{27, 139, 140}. Eles não devem ser usados como terapia de manutenção da remissão, pois são ineficientes em mantê-la, não cicatrizam a mucosa, além de apresentarem muitos efeitos adversos que impedem seu uso prolongado. BUD é efetiva em induzir remissão clínica, reduz e prolonga o tempo de recidiva em 3 e 6 meses, mas não em 12 meses²⁷. BUD é superior ao placebo e MSZ para DC ileocecal leve e, devido à frequência menor de efeitos adversos, é recomendada para doença leve a moderada^{139, 140}. Infelizmente, a maioria dos pacientes não permanece em remissão clínica após um tratamento com CS^{27, 32, 143}. Kim e cols estudaram as frequências de resistência e dependência de CS em pacientes com DC e observaram, em um ano após o tratamento: resposta prolongada em 56,6% dos pacientes, dependência em 24,1% e resistência em 19,3%¹⁴⁴. Estes resultados foram semelhantes aos encontrados por Munkholm e cols na década de 1990¹⁴⁵.

Os derivados 5-ASA não são atualmente recomendados para o tratamento de indução e manutenção da remissão da doença ^{32, 139, 140, 146, 147}, embora haja evidência de benefício modesto do uso de SSZ nos casos de DC de cólon ¹⁴⁸. Além disso, 5-ASA tem um efeito pequeno em reduzir recorrência clínica pós-operatória, especialmente após cirurgia de ressecção para doença localizada no intestino delgado (21,8% comparado a 39,7% no grupo placebo em 18 meses) ^{149, 150}.

Os antibióticos, como metronidazol e ciprofloxacina, são efetivos no tratamento da DC leve a moderada, porém seu uso é limitado devido aos possíveis efeitos colaterais, sendo, portanto, mais utilizados e recomendados no tratamento de complicações da doença, como abscessos e supercrescimento bacteriano do intestino delgado ^{32, 68, 139}. Eles têm um papel no tratamento de doença perianal, havendo evidência de um efeito superior da ciprofloxacina em comparação ao metronidazol ³².

A terapia nutricional enteral tem se mostrado efetiva em crianças com DC, uma vez que induz e mantém remissão, melhora o comprometimento do crescimento e cicatriza a mucosa neste grupo de pacientes, sendo recomendada como terapia de primeira linha nesta situação ⁷⁰. Terapia nutricional é menos efetiva do que CS em adultos, como demonstrado em revisão da biblioteca Cochrane ¹⁵¹. A nutrição parenteral total é apropriada como terapia adjuvante na DC fistulizante complexa. Terapia nutricional é considerada apropriada como um tratamento adjuvante de suporte e não como terapia primária na doença de intestino delgado em adultos ¹³⁹.

Dentre os IMS, as tiopurinas (AZT e 6-MP) e o MTX são amplamente utilizados, sendo eficazes na indução e na manutenção da DC, com menor frequência de recidiva e necessidade do uso de CS. Devido ao início mais lento de ação, em torno de 3 a 6 meses, o seu uso isolado não é recomendado para induzir remissão da doença em atividade ^{32, 139}. São indicados nos casos de doença moderada a grave, doença extensa de intestino delgado, casos de recidiva precoce, dependência ou refratariedade aos CS e doença do TGS ¹³⁹. Duas revisões da biblioteca Cochrane mostram benefícios da terapia com derivados tiopurínicos comparado ao placebo na indução de remissão da DC ativa [OR= 2.43 (IC 95%, 1,62-3,64), NNT de 5] e na manutenção da remissão clínica [OR= 2.32 (IC 95%,1.55-3.49),NNT de 6] ^{152, 153}. Em estudo com pacientes dependentes de CS tratados com MTX, observou-se que pacientes no grupo do MTX suspenderam o corticoide e entraram em remissão clínica em

maior percentual comparado ao placebo (39,4% vs 19,1%)^{140, 154}. MTX também se mostrou eficiente em prevenir recidiva, com redução absoluta no risco de 26,1%^{32, 155}.

Apesar do crescente uso da terapia com AZT e 6-MP, estes medicamentos não reduziram complicações intestinais ou ressecções cirúrgicas durante um seguimento de 25 anos, em estudo realizado por Cosnes e cols^{27, 156}. Entretanto Picco e cols encontraram uma associação entre uso de IMS e diminuição do risco de primeira cirurgia entre pacientes com doença não estenosante/ não penetrante, sugerindo que terapia imunomoduladora precoce pode ser benéfica em prevenir primeira cirurgia nesta população¹⁵⁷. Coorte de base populacional mostrou que redução na taxa de cirurgia foi associada independentemente ao aumento e início precoce do uso de AZA⁹⁶. Há evidências de que a adição de terapia com anticorpos anti-TNF ao IMS provoca rápida cicatrização da mucosa e diminuem hospitalizações e intervenções cirúrgicas^{22, 27, 158}.

Há atualmente três diferentes agentes biológicos disponíveis no Brasil para a DC: infliximabe (IFX), adalimumab (ADA) e certolizumab pegol¹³⁸. O IFX e o ADA são anticorpos monoclonais que agem contra o fator de necrose tumoral α , sendo que o IFX é um anticorpo quimérico 75% humanizado utilizado por via endovenosa e o ADA um anticorpo 100% humanizado utilizado por via subcutânea¹³⁸. Eles são indicados para pacientes com doença inflamatória moderada a grave que não responderam à terapia com IMS e CS, ou que apresentaram intolerância ou contraindicação ao uso destes, e para DC fistulizante e perianal^{32, 139, 140}. A eficácia destes agentes é superior ao placebo, obtendo-se indução de remissão clínica em torno de 40% a 50% dos pacientes com DC moderada a grave¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Terapia anti-TNF α pode também ser usada em pacientes com estenose, porém os pacientes sem evidência de doença ativa têm uma resposta pobre¹⁴⁰. Comparação cruzada entre os estudos mostra maior semelhança entre estas drogas do que diferença; não há estudos que comparem diretamente um agente biológico com outro¹³⁸.

A terapia anti-TNF α é eficaz na indução da remissão clínica da doença ativa e na fase de manutenção da remissão da DC, com cicatrização da mucosa e redução da taxa de cirurgia demonstrada em estudos controlados randomizados²⁷. Evidência atual e experiência clínica favorecem claramente a terapia de manutenção escalonada em relação ao uso episódico destes agentes³². IFX é eficaz em induzir remissão em 4 semanas na DC moderada a severa refratária ao tratamento com 5-ASA, CS e IMS, segundo estudo multicêntrico duplo-cego³².

¹⁶². Os estudos ACCENT 1 e 2 demonstraram eficácia do IFX em manter remissão clínica e no tratamento da DC fistulizante ^{159, 163}. ADA demonstrou eficácia na indução e manutenção de remissão clínica em pacientes com DC inflamatória moderada a severa, virgens de tratamento com anti-TNF α (estudos CLASSIC I e II) e em pacientes que falharam ao tratamento com IFX, bem como na cicatrização de fístulas perianais (estudo CHARM) ^{160, 164, 165}.

Infelizmente, apesar da efetividade dos agentes biológicos num amplo espectro de indicações, uma significativa proporção de pacientes não responde ou perde resposta ao longo do tempo. Manejo adequado nestes casos pode ser obtido por ajuste na dose ou encurtamento do intervalo das aplicações da droga, ou substituição por outro agente biológico ¹⁶⁶.

1.13.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO

O manejo cirúrgico na DC tem mudado na última década, como resultado do desenvolvimento da terapia farmacológica. Tradicionalmente a cirurgia e o tratamento clínico são complementares. Há evidência de que cirurgia induz remissão prolongada da doença, porém com o desenvolvimento das novas terapias, cirurgia tem sido considerada como um recurso mais tardio, o que pode implicar na busca deste tratamento quando a doença está mais complicada e com alto risco para complicações sépticas. Portanto, cirurgia não deve ser realizada exclusivamente quando todas as opções médicas falharem, mas deve ser considerada como uma opção válida no manejo dos pacientes ⁷¹. Apesar de claras mudanças no manejo médico efetivo, evidência atual sugere que há pouca mudança na história natural da doença e na necessidade de cirurgia. Decidir quando operar é uma decisão difícil ^{32, 139, 167}. Os casos devem ser individualizados e idade do paciente, estado nutricional, tabagismo ativo e uso de esteroides devem ser considerados ¹⁶⁷.

Como a DC tende a recorrer e não tem cura, cirurgia é reservada para pacientes com doença sintomática refratária ao tratamento clínico ou naqueles com complicações agudas ou crônicas ^{67, 93, 168}. Intratabilidade clínica por persistência da atividade, apesar da terapia medicamentosa adequada ou por intolerância às medicações utilizadas, é uma indicação cirúrgica pouco frequente ¹⁴². Alguns pacientes são diagnosticados durante cirurgia de emergência, por dor abdominal simulando apendicite aguda, abdômen agudo por obstrução ou perfuração, abscessos abdominais e fístulas e abscessos perianais ⁶⁷. Obstrução intestinal

é a causa mais frequente de cirurgia e ressecção ileocecal o procedimento mais frequentemente realizado ^{96, 110, 169}.

Há evidência na literatura de que ressecção extensa (radical) não é necessária e é potencialmente prejudicial ¹¹⁹. A tendência atual é poupar áreas de intestino normal ao máximo com o intuito de evitar síndrome do intestino curto, cirurgia denominada de ressecção curativa ^{67, 119}. Em alguns casos uma ressecção segmentar ou local é realizada, que consiste em ressecar apenas o segmento responsável pelos sintomas do paciente, deixando intestino doente, sem tentar realizar uma ressecção curativa ^{67, 119, 139}. Ressecção intestinal é o tratamento de escolha para pacientes com doença ileocecal isolada que apresentem sintomas obstrutivos ^{139, 168}. Cirurgia laparoscópica é segura e está emergindo como procedimento de escolha para ressecção ileocolônica ^{32, 67}.

Doença do delgado com abscessos abdominais deve inicialmente ser manejada com antibióticos e drenagem dos abscessos realizada por via percutânea ou cirúrgica ¹³⁹. Ressecções segmentares de delgado são indicadas para áreas de doença grave e estenose. Fístulas internas sintomáticas ou associadas a distúrbios metabólicos são indicações de correção cirúrgica, com ressecção do segmento intestinal doente juntamente com a fístula ^{67, 168}. Estenoplastias do intestino delgado estão indicadas nos casos de estenose fibrótica curta (<10 cm) únicas ou múltiplas associada à doença difusa de delgado, história de ressecção prévia extensa ou múltipla e estenose de anastomose ileocólica ^{139, 168}. O manejo da doença colônica é controverso. A ressecção segmentar de doença de cólon isolada se acompanha de alta taxa de recorrência, porém tem vantagem dos benefícios funcionais de preservação colônica ³².

1.13.3 TRATAMENTO DA DOENÇA PERIANAL

A caracterização e extensão do comprometimento da doença perianal são cruciais para a escolha da terapia mais apropriada – clínica, cirúrgica ou combinada. Na avaliação inicial, a presença ou ausência de proctite e o fenótipo da doença devem ser determinados ^{140, 167}. A RNM, devido ao seu caráter não invasivo, e colonoscopia devem ser realizadas inicialmente com o objetivo de determinar a anatomia e a presença de doença luminal ativa ^{139, 140}. O exame proctológico sob anestesia (EPA) é considerado atualmente o padrão ouro, com a vantagem de proporcionar a realização de cirurgia concomitante e deve ser realizado

de urgência no caso de suspeita de abscessos perianais para drenagem e nas fístulas complexas para curetagem de trajetos fistulosos e colocação de sedenho não cortante ^{139, 168}. A associação do EPA com métodos de imagem, como USER ou RNM da pelve, atinge uma sensibilidade diagnóstica de 100% ¹⁶⁷.

A terapêutica medicamentosa consiste no uso de antibióticos, IMS e terapia anti-TNF; contudo a terapia combinada à cirurgia é a estratégia mais apropriada e com melhores resultados. De forma geral, o tratamento clínico adjuvante está indicado nos casos de doença perianal complexa e/ou com envolvimento retal ^{32, 167}. Tratamento cirúrgico é algumas vezes necessário para fístula simples, mas é sempre necessário para doença complexa e inclui drenagem de abscessos, fistulotomia e colocação de sedenho não cortante. Ostomia de desvio e proctectomia podem ser necessárias para doença grave e refratária à terapia médica ¹³⁹. Os benefícios do tratamento cirúrgico devem ser balanceados com os riscos de o paciente desenvolver incontinência fecal e feridas não cicatrizadas ¹⁷⁰.

A Organização Européia de Colite e Crohn (ECCO) recomenda que fístula perianal simples sintomática deva ser tratada com fistulotomia ou sedenho associado a antibióticos; e fístulas complexas com AZA/6-MP e/ou antibióticos associado à cirurgia, como terapia de primeira linha. IFX pode ser utilizado como segunda opção, no caso de falha ao tratamento inicial, e ostomia de desvio deve ser considerada em pacientes altamente sintomáticos ¹³⁹. Fístula retovaginal raramente responde à terapia clínica e se beneficia de tratamento cirúrgico com taxa de sucesso de 50% a 70% ^{67, 139}. O tratamento da estenose de reto se baseia em dilatação endoscópica com velas de Hegar nos casos muito sintomáticos e na falha desta, proctectomia ¹⁷⁰. Fissuras anais são tratadas com manejo farmacológico inicial e esfínterectomia interna lateral é reservada para fissuras sintomáticas que não responderam ao tratamento clínico apropriado ¹⁷⁰. A terapia de manutenção para doença perianal consiste no uso de AZA/6-MP com ou sem drenagem com sedenho por longo período e/ou IFX ¹³⁹.

2 JUSTIFICATIVA

A DC representa sério problema de saúde, pois atinge preferencialmente pessoas jovens, em idade produtiva. Embora um grupo não desprezível de pacientes evolua favoravelmente, outros apresentam um curso clínico com recidivas frequentes, necessitando de inúmeras consultas, hospitalização, utilização de medicamentos de alto custo e

procedimentos cirúrgicos. Desta forma, há importante repercussão da doença tanto sobre os custos para o serviço de saúde quanto na qualidade de vida do paciente. O prognóstico da doença parece estar atrelado às suas principais características clínicas bem como ao adequado manejo terapêutico e é variável de acordo com a população estudada.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre possui ambulatório temático de Doença Inflamatória Intestinal, é centro de uso de imunobiológicos do Estado e possui uma vasta população de pacientes portadores desta entidade, configurando-se em um dos centros de referência nacional para diagnóstico e tratamento das DII.

Uma vez que a DC é uma doença crônica, com incidência crescente, sem cura conhecida até o momento, com curso ainda imprevisível e associada a considerável morbidade e mortalidade, há a necessidade de um maior conhecimento desta complexa entidade, principalmente em nosso meio, devido a fatores ambientais e genéticos potencialmente envolvidos, bem como pela escassez de estudos. O conhecimento do perfil clínico evolutivo dos pacientes portadores de DC, acompanhados nesse centro, possibilitará maior compreensão da epidemiologia, comportamento e evolução clínica desta doença e poderá servir de direcionamento dos profissionais de saúde ao mais adequado manejo clínico, às medidas de diagnóstico e estratégias de prevenção de complicações da DC.

3 HIPÓTESE

- a) Os pacientes com DC acompanhados no Ambulatório de DII do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) são semelhantes quanto aos aspectos demográficos, ao comportamento clínico e aos aspectos evolutivos da doença em comparação àqueles da Europa e da América do Norte.
- b) Os pacientes com DC acompanhados no Ambulatório de DII do HCPA apresentam doença mais complicada no momento do diagnóstico do que pacientes da Europa e da América do Norte.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

1. Descrever as características demográficas, clínicas e evolutivas de pacientes com DC, atendidos no ambulatório de DII do HCPA.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever os aspectos demográficos (sexo, idade do diagnóstico, tabagismo e história familiar de DII).
2. Definir as características fenotípicas dos pacientes com DC de acordo com a Classificação de Montreal;
3. Descrever o comportamento inicial da DC e sua evolução;
4. Descrever as principais MEI e sua frequência;
5. Determinar a frequência de pacientes resistentes e dependentes do uso de corticoides;
6. Determinar a frequência de pacientes que usaram imunossupressores (AZA ou MTX) e as suas principais indicações;
7. Determinar a frequência de pacientes que usaram terapia biológica (IFX e ADA) e as suas principais indicações;
8. Determinar a frequência de cirurgia abdominal e perianal e descrever as suas principais indicações;
9. Determinar a frequência de internações hospitalares devido a DC;
10. Determinar o percentual de mortalidade nos pacientes com DC na amostra estudada e a curva de sobrevida em 5, 10 e 20 anos.

5 PACIENTES E MÉTODO

5.1 DELINEAMENTO

Estudo do tipo coorte retrospectiva com análise de dados histórica e contemporânea.

5.2 PACIENTES

A população do estudo foi constituída de todos os pacientes com DC acompanhados no ambulatório de DII do Serviço de Gastroenterologia do HCPA, que tiveram sua primeira consulta neste ambulatório entre 01 de janeiro de 2005 até 30 de abril de 2012, que preencheram os critérios de inclusão.

Um banco de dados de pacientes com DC pré-existente foi inicialmente utilizado, que foi criado quando da aprovação de um projeto realizado no HCPA GPPG nº 07-310, onde informações demográficas e clínicas dos pacientes com DII foram registradas de maneira sistematizada e prospectiva. Foram incluídos no estudo, inicialmente, todos os pacientes com DC desta amostra. Partindo desta amostra inicial, os dados ausentes e as informações existentes destes pacientes foram completados e atualizados de maneira retrospectiva. Novos pacientes com DC atendidos no ambulatório de DII foram acrescentados.

Todos os pacientes incluídos tinham diagnóstico de Doença de Crohn baseado na história clínica, exame físico, exames laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e histológicos, associados à evolução clínica compatível com a doença.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com DC atendidos no ambulatório de DII do HCPA no período de 01 de janeiro de 2005 até 30 de abril de 2012.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes cujas informações nos registros médicos estavam incompletas ou inacuradas e que não foram possíveis de serem recuperadas.
- Pacientes que tiveram uma única consulta na instituição para uma segunda opinião e apresentavam dados incompletos.

5.5 METODOLOGIA

Foram coletadas informações dos prontuários e do banco de dados de cada paciente no período do estudo, desde o início dos sintomas até 30 de abril de 2012. Além disso, houve

uma busca ativa das informações ausentes e imprecisas com o paciente durante consulta médica no ambulatório de DII do HCPA.

O pesquisador preencheu um instrumento de coleta de dados desenvolvido para a presente pesquisa. Nessa planilha constam informações referentes à: idade, sexo, idade do diagnóstico, data do diagnóstico, data do início dos sintomas, história familiar de DII, tabagismo, localização, comportamento clínico na apresentação e sua evolução, doença perianal, complicações, presença de MEI, dependência ou refratariedade aos corticoides, uso de imunossupressores e terapia biológica (suas indicações e efeitos adversos), hospitalização, cirurgia e mortalidade (ANEXO A).

Foi realizada uma busca ativa dos pacientes com dados incompletos, que perderam o seguimento no ambulatório de DII do HCPA no período do estudo, através de contato telefônico.

Os dados foram armazenados em planilhas do programa Excel 2010 e posteriormente submetidos à análise estatística.

5.5.1 CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÃO

Todos os pacientes foram classificados no momento do diagnóstico e no término do seguimento, segundo a CM ¹⁵, da seguinte forma:

- Idade no diagnóstico: considerado como a idade do paciente quando da primeira detecção de anormalidade inflamatória inequívoca do intestino, avaliada através de observações cirúrgicas, endoscópicas ou radiológicas.
- Localização da doença ^{15, 79}: L1 refere-se à doença limitada ao íleo terminal com ou sem extensão até o ceco; L2 refere-se à doença em qualquer segmento de cólon entre o ceco e o reto sem envolvimento do intestino delgado ou do TGS; L3 refere-se à doença limitada ao íleo terminal com ou sem envolvimento do ceco, associado a qualquer localização entre o cólon ascendente e o reto; L4 refere-se à doença de localização proximal ao íleo terminal (esôfago, gastroduodenal, jejuno e íleo proximal).

A localização da doença foi determinada através de exames endoscópicos (endoscopia digestiva alta e ileocolonosopia) e radiológicos (Rx de trânsito de delgado, enema opaco, enterotomografia ou enterorressonância). Foi considerado como segmento

comprometido nesta avaliação, a presença de qualquer lesão mucosa aftosa ou ulceração ao exame endoscópico e/ou alteração do relevo mucoso, espessamento parietal ou estenose ao exame radiológico. Para fins de classificação, consideramos a extensão máxima de comprometimento intestinal em qualquer época; e no caso de pacientes com ressecção intestinal, consideramos a extensão máxima envolvida antes do primeiro procedimento. Naqueles pacientes submetidos à ressecção intestinal no diagnóstico, a avaliação da localização da doença foi realizada baseada na descrição cirúrgica e exame anatomopatológico do segmento ressecado.

- Comportamento ^{15, 79}: Doença estenosante foi definida como ocorrência de estreitamento luminal constante demonstrada por análise radiológica, endoscópica e cirúrgica combinada com dilatação pré-estenótica e/ou sinais e sintomas obstrutivos. Doença penetrante foi definida como a ocorrência de fístulas abdominais (enterocutânea ou interna), massa inflamatória por perfuração e/ou abscessos intra-abdominais. Abscessos abdominais pós-cirúrgicos não foram considerados. Doença perianal foi classificada à parte da doença intestinal penetrante. Doença inflamatória (não estenosante/não penetrante) foi definida como uma doença não complicada sem evidência de estenose ou doença penetrante.

A primeira demonstração de estreitamento ou padrão penetrante foi considerada como data da ocorrência da mudança de comportamento. Naqueles pacientes que desenvolveram consecutivamente uma estenose e então uma fístula no mesmo segmento intestinal, consideramos como doença estenosante quando o intervalo entre os dois eventos foi maior que 1 ano, ao contrário, a doença foi considerada primeiramente como penetrante. Qualquer peritonite, mesmo quando uma perfuração não foi encontrada na laparotomia, foi considerada como uma complicação penetrante. Contudo, complicações endoscópicas e pós-operatórias não foram consideradas nesta categoria. Doença complicada foi definida como o desenvolvimento de doença estenosante (B2) ou penetrante (B3).

Doença perianal foi definida como ocorrência de fístula perianal, fissuras, úlceras, plicomas gigantes inflamatórios, estenose de canal anal, abscesso perianal e fístula retovaginal. Doença hemorroidária não foi considerada como doença perianal neste estudo.

No caso dos pacientes que foram encaminhados para o nosso serviço, se as descrições radiográficas, endoscópicas e cirúrgicas originais não estavam disponíveis, consideramos apenas a primeira complicação bem documentada.

Os registros para avaliar a ocorrência de complicação foram revisados por dois médicos especialistas. Discrepâncias foram resolvidas após discussão. Todos os pacientes foram acompanhados pela mesma equipe de especialistas.

Tabagismo ativo foi definido como o paciente que persistia usuário de tabaco no final do estudo e inativo o paciente que tinha interrompido o uso de tabaco antes ou durante o seguimento.

Duração dos sintomas até o diagnóstico foi considerada como o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a data do diagnóstico. O tempo de doença foi considerado como o período de tempo entre a data do diagnóstico e a data final do seguimento, término do período do estudo ou data do óbito.

As MEI consideradas na análise foram artropatia periférica ou axial, CEP, manifestações oculares, úlceras orais, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, nefrolitíase, colelitíase e tromboembolismo. Depressão, presença de esteatose hepática e doença óssea metabólica (osteopenia e osteoporose) foram também pesquisadas.

Corticodependência foi definida como a incapacidade de reduzir a dose do corticoide para uma dose abaixo de 10 mg/dia de prednisona (ou dose equivalente de outro corticoide) dentro de três meses, sem recorrência da doença ativa; ou ter uma recidiva da doença dentro de três meses após parar o corticoide. Corticorresistência foi considerada nos casos em que ela foi relatada no prontuário médico, uma vez que na maioria dos casos não havia discriminação da dose utilizada.

Hospitalização foi considerada como a permanência em ambiente hospitalar maior que 24 horas em decorrência da atividade da DC ou por suas complicações.

Cirurgia abdominal foi considerada nos casos em que houve ressecção de segmento intestinal ou desvio de trânsito intestinal. Laparoscopia diagnóstica sem ressecção não foi considerada como cirurgia. Tempo de evolução para cirurgia foi considerado como o tempo entre o diagnóstico da DC e a data da primeira cirurgia devido à doença.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

6.1 TAMANHO DA AMOSTRA

A amostra foi constituída por 181 pacientes consecutivos com DC que tiveram pelo menos uma consulta no Ambulatório de DII do HCPA entre 01 de janeiro de 2005 até 30 de abril de 2012.

6.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram inseridos em um banco de dados do programa Excel e analisados através do programa SPSS, versão 18. As variáveis qualitativas foram apresentadas em porcentagens absoluta e relativa e comparações foram feitas utilizando-se o teste qui-quadrado de Pearson. Dados contínuos foram descritos por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica, e comparação pelo teste de médias ou medianas (teste t-student e ANOVA ou teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, respectivamente). O método de Kaplan-Meier foi utilizada para estimar a probabilidade cumulativa de cirurgia e complicações da DC, bem como para avaliar a curva de sobrevida. Para controle de fatores de confusão, a análise multivariada de Regressão de Cox foi aplicada. O critério para a entrada da variável no modelo foi um valor $p < 0,20$ na análise bivariada. O nível de significância estatística adotado foi de $\alpha = 0,05$ ($p < 0,05$).

7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (nº 11-0353).

Os pesquisadores se comprometeram a manter a privacidade e o anonimato das informações vinculadas aos participantes do estudo através de Termo de Compromisso de Utilização de Dados (ANEXO B). Os dados obtidos foram utilizados somente para fins científicos, incluindo a divulgação dos mesmos, sempre preservando a identidade dos participantes.

8 RESULTADOS

A amostra foi constituída por 181 pacientes com DC, sendo 2 pacientes excluídos da análise porque tinham dados incompletos.

8.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

Dos 179 pacientes analisados, 54,2% eram do sexo feminino. A média de idade dos pacientes, no momento do diagnóstico, foi de 32,7 anos ($DP \pm 13,7$), sendo o mais jovem com 6 anos de idade e o mais velho com 76 anos. Diagnóstico em indivíduos com idade maior ou igual a 60 anos ocorreu em 2,8% (5/179). Pico da idade do diagnóstico ocorreu na terceira década de vida como mostrado na figura 4. A média de idade no final do seguimento de todos os pacientes foi de 41,8 anos ($DP \pm 14,1$), sendo o mais jovem com 14 anos e o mais idoso com 77 anos.

Em relação à raça, 85,5% eram brancos, seguidos por 8,9% de pardos e apenas 5,6% de negros. Vinte pacientes (11,4%) referiam pelo menos um parente de primeiro ou segundo grau portador de DII, sendo 17 pacientes com história familiar de DC e três com história familiar de RCUI. Tabagismo ativo foi relatado por 19,8% e inativo (história prévia de tabagismo) em 25,4% dos pacientes. Noventa e sete pacientes (54,8%) referiram nunca ter fumado. A mediana do tempo de seguimento dos pacientes no HCPA foi de 73,0 meses (32,5-118,7). O seguimento foi perdido em 10% dos pacientes (18/179). A mediana do tempo de doença foi de 92,3 meses (48,7-160,3), com tempo mínimo de 1 mês e máximo de 389,6 meses. A mediana da duração dos sintomas até o diagnóstico foi de 8,1 meses (3,0-36,5), com um mínimo de zero e máximo de 246 meses. Variáveis clínicas e demográficas estão descritas na tabela 3.

Figura 4: Distribuição da idade do diagnóstico dos pacientes com DC.

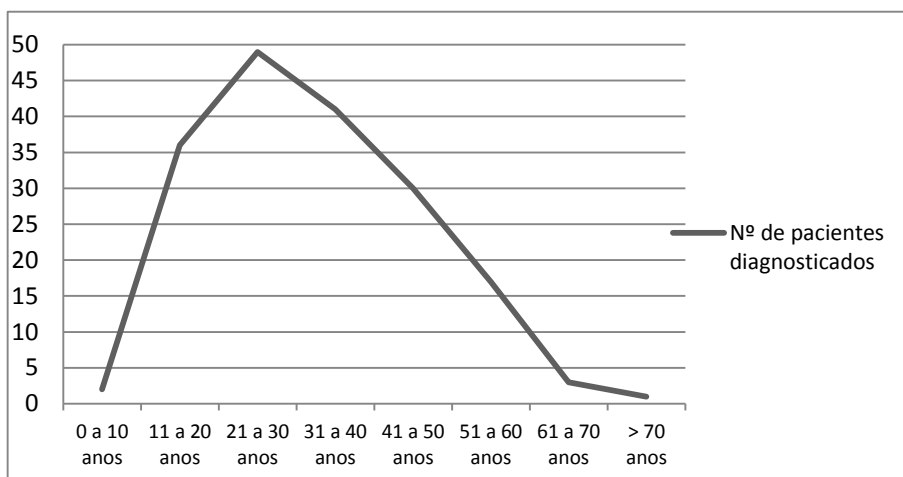


Tabela 3: Dados clínicos e demográficos dos pacientes com DC incluídos no estudo.

Variáveis*	Resultados observados
Idade do diagnóstico (anos)	32,7 ±13,7
Idade ao término do estudo (anos)	41,8 ± 14,1
Sexo feminino	54,2% (97/179)
Raça	
Branco	85,5% (153/179)
Pardo	8,9% (16/179)
Negro	5,6% (10/179)
História familiar de DII	11,4% (20/176)
História de tabagismo	
Ausente	54,8% (97/177)
Ativo	19,8% (35/177)
Inativo	25,4% (45/177)
Tempo de seguimento (meses)	73,0 (32,5-118,7)
Tempo de doença (meses)	92,3 (48,7-160,3)

*Contínuas descritas por média ± desvio padrão ou mediana (percentis 25-75)

8.2 CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL

A tabela 4 descreve a distribuição dos pacientes de acordo com a CM. Em relação à faixa etária no diagnóstico (A), 20 pacientes (11,2%) foram diagnosticados em idade menor que 17 anos (A1), 108 pacientes (60,3%) entre 17 e 40 anos (A2) e 51 pacientes (28,5%) acima de 40 anos (A3). A localização da doença foi estratificada em 7 grupos. Doença de

localização no íleo terminal com ou sem envolvimento do ceco (L1) estava presente em 42 pacientes (23,5%), colônica isolada (L2) em 48 pacientes (26,8%), ileocolônica (L3) em 67 pacientes (37,4%) e no TGS isoladamente (L4) em 5 pacientes (2,8%). Envolvimento do TGS com ou sem doença intestinal associada atingiu 22 pacientes (12,3%). O reto estava comprometido em 42,5% (76/179) dos indivíduos no estudo.

O comportamento clínico dos pacientes no momento do diagnóstico foi não estenosante/não penetrante em 60,3% (108/179), estenosante em 26,8% (48/179) e penetrante em 12,9% (23/179). No fim do período de observação, a distribuição quanto ao comportamento foi de 42,5% (76/179) no padrão não estenosante/não penetrante, 43% (77/179) no estenosante e 14,5% (26/179) no penetrante. Houve mudança do comportamento inicial do não estenosante/não penetrante para o estenosante em 26,8% pacientes (29/108) e para o penetrante em 2,8% pacientes (3/108), como mostrado na figura 5. A mediana do tempo de evolução para doença com complicação estenosante e penetrante foi 199 meses (106-292).

Tabela 4: Distribuição dos pacientes de acordo com a Classificação de Montreal no momento do diagnóstico.

Idade do diagnóstico (A)	Localização (L)	Comportamento (B)
A1 = 11,2% (20)	L1= 23,5% (42)	B1= 60,3% (108)
A2= 60,3% (108)	L2= 26,8% (48)	B2= 26,8% (48)
A3= 28,5% (51)	L3= 37,4% (67)	B3= 12,9% (23)
	L4= 2,8% (5)	Doença perianal = 34,1% (61)
	L1L4= 6,7% (12)	
	L2L4= 1,7% (3)	
	L3L4= 1,1% (2)	

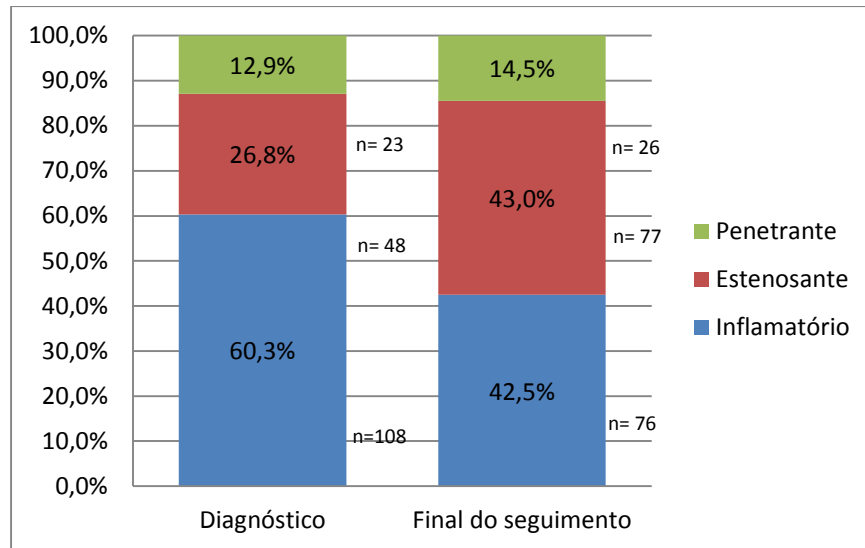


Figura 5: Evolução do comportamento da DC no diagnóstico e no final do período de seguimento.

A figura 6 apresenta a Curva de Kaplan-Meier estimando a probabilidade de o paciente permanecer livre de uma complicação estenosante ou penetrante. Ela apresenta de forma gráfica a proporção de pacientes livres de uma complicação estenosante e penetrante num período de tempo de 5, 10, 15 e 20 anos após o diagnóstico. O padrão não estenosante/não penetrante da doença foi mantido em 88,4%, 65%, 53,2% e 47,3%, respectivamente. O comportamento penetrante foi responsável pela menor parte das complicações, e manteve-se estável ao longo do tempo, permanecendo ausente em 98,9% dos pacientes em 5 anos, em 97,5% em 10 anos e 94,2% tanto em 15 anos quanto em 20 anos. Em outras palavras, quando se analisa o risco de desenvolver complicações, a forma estenosante foi a mais frequente em nossa casuística, tendo o risco de desenvolvê-la sido estimado em 11,6%, 35,0%, 46,8% e 52,3% dos pacientes em 5, 10, 15 e 20 anos, respectivamente, maior que o da complicação penetrante que foi de 1,1% em 5 anos, de 2,5% em 10 anos e de 5,8% tanto em 15 anos como em 20 anos.

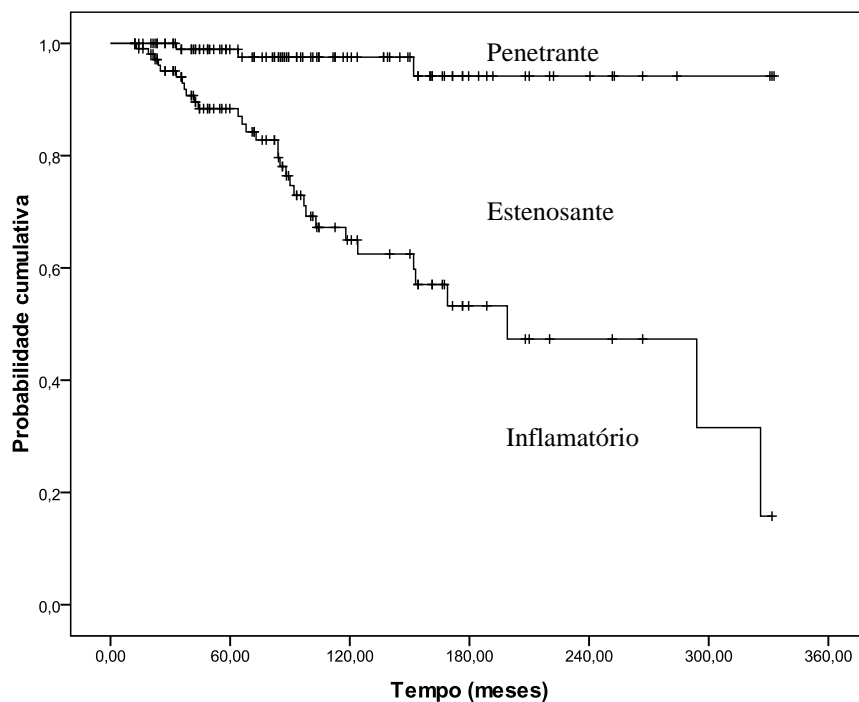


Figura 6: Estimativa da probabilidade de permanecer livre de uma complicação penetrante (curva superior) e livre de uma complicação estenosante e penetrante (curva inferior) em 108 pacientes com DC não estenosante/ não penetrante a partir do diagnóstico da doença de acordo com o método de Kaplan-Meier.

8.3 IDADE DO DIAGNÓSTICO

A Tabela 5 mostra a relação da idade do diagnóstico com variáveis demográficas, clínicas e hospitalização. Tempo de doença no grupo A1 foi maior do que no grupo A2 e A3 ($p= 0,031$). Houve uma maior proporção de pacientes no grupo A3 com MEI do que nas outras faixas etárias ($p= 0,051$) e um maior número de internações/ano-paciente no grupo A3, em comparação aos outros grupos, porém sem significância estatística ($p= 0,067$).

Tabela 5: Relação da idade do diagnóstico com variáveis demográficas, clínicas e hospitalização dos pacientes com DC.

Variáveis*	A1 (n= 20)	A2 (n= 108)	A3 (n= 51)	p
Tempo de doença (meses)	103 (38,8-181,3)	101,5 (64,2-165,9)	78,1 (31,4-126,8)	0,031
Masculino	10 (50%)	49 (45,4%)	23 (45,1%)	0,923
Feminino	10 (50%)	59 (54,6%)	28 (54,9%)	
Localização				0,159
L1	4 (20%)	26 (24,1%)	12 (23,5%)	
L2	7 (35%)	27 (25%)	14 (27,5%)	
L3	6 (30%)	47 (43,5%)	14 (27,5%)	
L4**	3 (15%)	8 (7,4%)	11 (21,6%)	
Comportamento				0,359
B1	9 (45%)	42 (38,9%)	25 (49%)	
B2	10 (50%)	46 (42,6%)	21 (41,2%)	
B3	1 (5%)	20 (18,5%)	5 (9,8%)	
Doença perianal	16 (80%)***	56 (51,9%)	11 (21,6%)	<0,001
Fístula perianal	12 (60%)***	41 (38%)	7 (13,7%)	<0,001
MEI	8 (40%)	62 (57,4%)	36 (70,6%)	0,051
Corticoide diagnóstico	no			0,239
	16 (80%)	71 (65,7%)	30 (58,8%)	
Corticodependência	11 (55%)	42 (38,9%)	16 (31,4%)	0,183
Uso de IMS	15 (75%)	84 (77,8%)	45 (88,2%)	0,243
Uso de biológicos	6 (30%)	30 (27,8%)	17 (33,3%)	0,773
Hospitalização/ano-paciente	0,34 (0,0-0,60)	0,43 (0,18-0,87)	0,54 (0,40-0,76)	0,067
Hospitalização no primeiro ano	n= 19 11 (57,9%)	n=106 68 (64,2%)	n= 50 25 (50%)	0,241
Tabagismo	n= 19	n= 108	n= 50	
Ativo	3 (15,8%)	21 (19,4%)	11 (22%)	0,357
Inativo	8 (42,1%)	23 (21,3%)	14 (28%)	
Ausente	8 (42,1%)	64 (59,3%)	25 (50%)	
Granuloma	n= 20 11 (55%)	n= 107 47 (43,9%)	n= 51 16 (31,4%)	0,141

* Contínuas descritas por média \pm desvio padrão ou mediana (percentis 25-75).

**Incluem-se todos os pacientes com doença do TGS associado ou não a doença intestinal (L4, L1L4, L2L4, L3L4) devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo.

***Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância.

No grupo A1, 80% dos pacientes apresentaram doença perianal, ao contrário do grupo A3 no qual 21,6% dos pacientes a apresentaram ($p < 0,001$), desta maneira doença perianal foi uma complicação encontrada principalmente em pacientes com idade mais jovem no diagnóstico. Fístula perianal se distribuiu de forma semelhante à doença perianal em relação à idade do diagnóstico ($p < 0,001$), como demonstrado na figura 7 e na tabela 7.

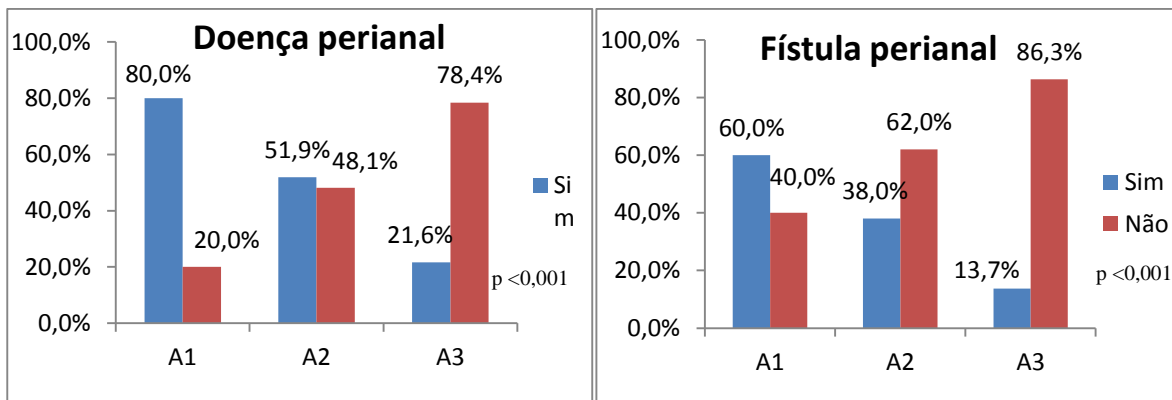


Figura 7: Proporção de pacientes com doença perianal e fístula perianal nos três grupos de idade do diagnóstico em pacientes com DC.

8.4 LOCALIZAÇÃO DA DOENÇA

A tabela 6 mostra a relação da localização da doença com variáveis demográficas, clínicas e hospitalização. Acometimento ileocolônico apresentou um tempo de doença discretamente maior do que nas outras localizações ($p= 0,056$). Foi observada uma associação entre tabagismo e localização da doença ($p= 0,057$). A proporção de pacientes com ausência de tabagismo se distribuiu de maneira uniforme nos quatro grupos de localização da doença, sendo que nos pacientes com a forma ativa, houve maior proporção de pacientes no grupo L4, e na forma inativa no grupo L2.

A localização influenciou nitidamente o comportamento clínico da doença como mostrado na figura 8. Doença estenosante foi uma complicação encontrada com maior frequência na doença comprometendo o TGS com ou sem envolvimento intestinal associado e o padrão não estenosante/não penetrante foi o comportamento mais encontrado na doença de cólon ($p< 0,001$). Houve também uma menor proporção de pacientes com o padrão inflamatório na doença de íleo terminal e TGS com ou sem comprometimento intestinal associado, assim como uma menor proporção de doença estenosante na doença de cólon ($p< 0,001$).

Tabela 6: Variáveis demográficas, clínicas e hospitalização da DC distribuídas de acordo com a localização da doença.

Variável*	L1 (n= 42)	L2 (n= 48)	L3 (n= 67)	L4** (n= 22)	p
Tempo de doença (meses)	88,8 (42,6-139,9)	82,2 (36,8-123,5)	112,6 (64,9-173,5)	110,1 (51,2-189,7)	0,056
Masculino	23 (54,8%)	17 (35,4%)	33 (49,3%)	9 (40,9%)	0,264
Feminino	19 (45,2%)	31 (64,6%)	34 (50,7%)	13 (59,1%)	
Idade do diagnóstico					
A1	4 (9,5%)	7 (14,6%)	6 (9,0%)	3 (13,6%)	0,159
A2	26 (61,9%)	27 (56,3%)	47 (70,1%)	8 (36,4%)	
A3	12 (28,6%)	14 (29,2%)	14 (20,9%)	11 (50%)	
Comportamento					
B1	11 (26,2%)	32	31 (46,3%)	2 (9,1%)	<0,001
B2	22 (52,4%)	(66,7%)*	27 (40,3%)	15	
B3	9 (21,4%)	13 (27,1%) 3 (6,3%)	9 (13,4%)	(68,2%)* 5 (22,7%)	
Doença perianal	13 (31%)	24 (50%)	35 (52,2%)	11 (50%)	0,150
Fístula perianal	9 (21,4%)	17 (35,4%)	27 (40,3%)	7 (31,8%)	0,236
MEI	21 (50%)	28 (58,3%)	42 (62,7%)	15 (68,2%)	0,465
Corticoide no diagnóstico	24 (57,1%)	29 (60,4%)	46 (68,7%)	18 (81,8%)	0,193
Corticodependência	11 (26,2%)	16 (33,3%)	31 (46,3%)	11 (50%)	0,104
Uso de IMS	33 (78,6%)	39 (81,3%)	55 (82,1%)	17 (77,3%)	0,946
Uso de biológicos	13 (31%)	16 (33,3%)	20 (29,9%)	4 (18,2%)	0,629
Hospitalização/ano	0,47 (0,24-0,73)	0,39 (0,0-0,88)	0,37 (0,10-0,63)	0,54 (0,19-1,00)	0,537
Hospitalização no 1º ano	n= 42 28 (66,7%)	n= 46 29 (63%)	n= 65 32 (49,2%)	n= 22 15 (68,2%)	0,198
Tabagismo	n= 41	n= 47	n= 67	n= 22	
Ativo	11 (26,8%)	5 (10,6%)	11 (16,4%)	8 (36,4%)	0,057
Inativo	7 (17,1%)	18 (38,3%)	17 (25,4%)	3 (13,6%)	
Ausente	23 (56,1%)	24 (51,1%)	39 (58,2)	11 (50%)	
Granuloma	n= 42 21 (50%)	n= 48 29 (60,4%)	n= 67 40 (59,7%)	n= 21 14 (66,7%)	0,585

* Contínuas descritas por média \pm desvio padrão ou mediana (percentis 25-75).

**Incluem-se todos os pacientes com doença do TGS associado ou não a doença intestinal (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}) devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo.

***Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância.

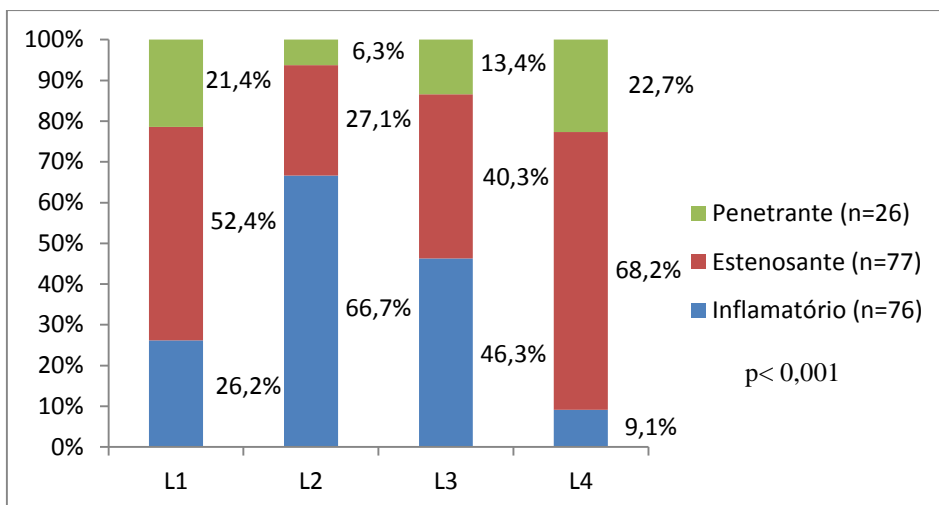


Figura 8: Distribuição do comportamento da DC no final do período de seguimento de acordo com a localização da doença. L1: íleo terminal, L2: cólon, L3: ileocolônica, L4: TGS com ou sem doença intestinal.

8.5 COMPORTAMENTO CLÍNICO

A Tabela 7 mostra as variáveis demográficas, clínicas e hospitalização dos pacientes com DC nos três grupos de comportamento clínico. O tempo de doença foi menor nos casos com comportamento não estenosante/não penetrante em comparação àqueles com a forma estenosante ou penetrante ($p= 0,044$). Pacientes com doença penetrante apresentaram maior número de hospitalização/ano-paciente ($p= 0,010$) e maior percentual de internação hospitalar no primeiro ano ($p= 0,001$) do que aqueles com os outros dois tipos de comportamentos.

Tabela 7: Variáveis demográficas, clínicas e hospitalização da DC distribuídas de acordo com o comportamento clínico.

Variável*	B1 (n= 76)	B2 (n= 77)	B3 (n= 26)	p
Tempo de doença (meses)	80,1 (40,8-135,9)	111,6 (64,4-176,5)	106,1 (65,7-178,8)	0,044
Masculino	29 (38,2%)	37 (48,1%)	16 (61,5%)	0,103
Feminino	47 (61,8%)	40 (51,9%)	10 (38,5%)	
Idade do diagnóstico				0,359
A1	9 (11,8%)	10 (13%)	1 (3,8%)	
A2	42 (55,3%)	46 (59,7%)	20 (76,9%)	
A3	25 (32,9%)	21 (27,3%)	5 (19,2%)	
Localização				<0,001
L1	11 (14,5%)	22 (28,6%)	9 (34,6%)	
L2	32 (42,1%)*	13 (16,9%)	3 (11,5%)	
L3	31 (40,8%)	27 (35,1%)	9 (34,6%)	
L4**	2 (2,6%)	15 (19,5%)*	5 (19,2%)	
Doença perianal	34 (44,7%)	38 (49,4%)	11 (42,3%)	0,768
Fístula perianal	23 (30,3%)	29 (37,7%)	8 (30,8%)	0,594
MEI	43 (55,6%)	49 (63,6%)	14 (53,8%)	0,562
Corticoide no diagnóstico	47 (61,8%)	54 (70,1%)	16 (61,5%)	0,507
Corticodependência	24 (31,6%)	34 (44,2%)	11 (42,3%)	0,455
Uso de IMS	64 (84,2%)	60 (77,9%)	20 (76,9%)	0,548
Uso de biológicos	20 (26,3%)	24 (31,2%)	9 (34,6%)	0,671
Hospitalização/ano-paciente	0,34 (0,0-0,60)	0,43 (0,18-0,87)	0,54 (0,40-0,76)	0,010
Hospitalização no primeiro ano	n= 74 38 (51,4%)	n= 75 42 (56%)	n= 26 24 (92,3%)*	0,001
Tabagismo	n = 74	n= 77	n= 26	0,802
Ativo	14 (18,9%)	15 (19,5%)	6 (23,1%)	
Inativo	20 (27%)	21 (27,3%)	4 (15,4%)	
Ausente	40 (54,1%)	41 (53,2%)	16 (61,5%)	
Granuloma	n= 76 28 (36,8%)	n= 76 35 (46,1%)	n=26 11 (42,3%)	0,513

* Contínuas descritas por média ± desvio padrão ou mediana (percentis 25-75).

**Incluem-se todos os pacientes com doença do TGS associado ou não a doença intestinal (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}) devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo.

***Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância.

O modelo de Regressão de Cox selecionou idade do diagnóstico, localização da doença, corticodependência e uso de biológicos como variáveis potencialmente associadas à complicação intestinal. Ocorrência de uma complicação (estenosante e penetrante) foi

associada significativamente à localização da doença no íleo terminal e no TGS e idade do diagnóstico menor que 17 anos, havendo tendência a se relacionar com idade do diagnóstico entre 17 e 40 anos, como mostrado na tabela 8.

Tabela 8: Análise de Regressão de Cox com método de extração *Backward para variáveis associadas com doença complicada.**

Variáveis	Doença complicada	
	HR (IC 95%)	p
Idade do diagnóstico		
A1	5,31 (1,05 – 26,8)	0,043
A2	4,24 (0,97 – 18,6)	0,055
A3	1,0	
Localização		
L1	6,95 (1,91 – 25,3)	0,003
L2	1,0	
L3	2,33 (0,84 – 6,46)	0,103
L4	7,04 (1,48 – 33,5)	0,014
Corticodpendência	1,92 (0,91 – 4,07)	0,087
Uso de terapia biológica	2,36 (0,99 – 5,58)	0,051

HR=Hazard Ratio; IC95%=Intervalo com 95% de confiança

* excluídas do modelo final as seguintes variáveis: sexo, doença perianal, MEI, uso de imunossupressores e presença de granuloma.

**Incluem-se todos os pacientes com doença do TGS associado ou não a doença intestinal (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}) devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo.

O modelo de Regressão de Cox selecionou comprometimento ileal e do TGS, presença de granuloma e uso de terapia biológica como variáveis significativamente associadas à complicação estenosante, como mostrado na tabela 9. Nenhum fator permaneceu associado com o comportamento penetrante, tanto na análise bivariada quanto na análise multivariada.

Tabela 9: Análise de Regressão de Cox com método de extração *Backward para variáveis associadas com comportamento estenosante.**

Variáveis	Comportamento Estenosante	
	HR (IC 95%)	p
Localização		
L1	4,73 (1,24 – 18,0)	0,023
L2	1,0	
L3	1,54 (0,55 – 4,31)	0,414
L4	5,73 (1,20 – 27,4)	0,029
Uso de terapia biológica	3,64 (1,44 – 9,16)	0,006
Granuloma	0,41 (0,19 – 0,91)	0,028

HR=Hazard Ratio; IC95%=Intervalo com 95% de confiança

* excluídas do modelo final as seguintes variáveis: sexo, idade, doença perianal, uso de imunossupressores e corticoides.

**Incluem-se todos os pacientes com doença do TGS associado ou não a doença intestinal (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}) devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo.

8.6 DOENÇA PERIANAL

A doença perianal comprometeu 46,4% (83/179) dos pacientes, sendo as fístulas e as fissuras anais as mais frequentemente encontradas. Já plicomas inflamatórios foi a manifestação perianal menos frequente. As manifestações perianais e sua frequência estão detalhadas na figura 9. Ela estava presente no momento do diagnóstico em 73,5% dos pacientes (61/83) e, em apenas 26,5%, o comprometimento perianal ocorreu após o diagnóstico. Fístula retovaginal ocorreu em 13,4% (13/97) das mulheres e foi responsável por 7,3% (13/179) de todas as manifestações perianais.

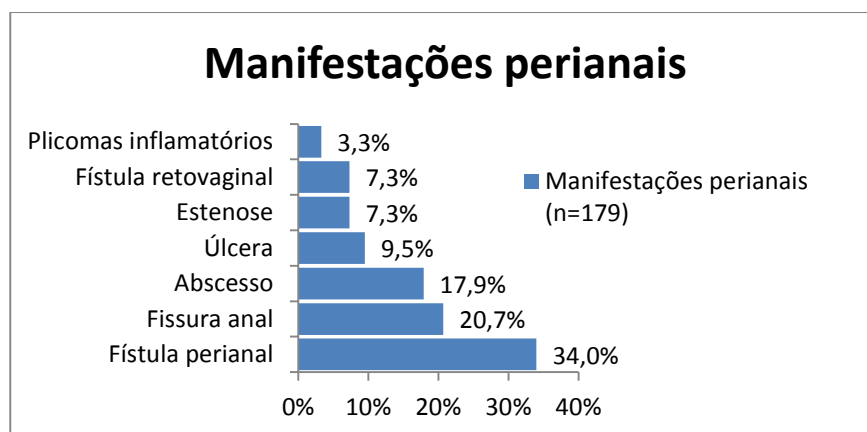


Figura 9: Distribuição do tipo de manifestações perianais ocorridas em 83 pacientes com DC.

A relação da doença perianal com variáveis demográficas, clínicas e hospitalização estão descritas na tabela 10. Pacientes com doença perianal tiveram um tempo de doença maior do que aqueles sem doença perianal (p= 0,017). MEI foi significativamente mais frequente nos pacientes sem doença perianal do que naqueles com a doença (p= 0,020).

Tabela 10: Relação da doença perianal com variáveis demográficas, clínicas e hospitalização.

Variável*	Doença perianal		p
	Presente (n= 83)	Ausente (n=96)	
Tempo de doença (meses)	104,5 (65,9-171,5)	81,7 (42,6-145,9)	0,017
Masculino	39 (47%)	43 (44,8%)	0,886
Feminino	44 (53%)	53 (55,2%)	
Idade do diagnóstico			
A1	16 (19,3%)**	4 (4,2%)	<0,001
A2	56 (67,5%)	52 (54,2%)	
A3	11 (13,3%)	40 (41,7%)**	
Localização			
L1	13 (15,7%)	29 (30,2%)	0,150
L2	24 (28,9%)	24 (25%)	
L3	35 (42,2%)	32 (33,3%)	
L4***	11 (13,3%)	11 (11,5%)	
Comportamento			
B1	34 (41%)	42 (43,8%)	0,768
B2	38 (45,8%)	39 (40,6%)	
B3	11 (13,3%)	15 (15,6%)	
MEI	41 (49,4%)	65 (67,7%)	0,020
Corticoide no diagnóstico	60 (72,3%)	57 (59,4%)	0,098
Corticodependência	37 (44,6%)	32 (33,3%)	0,165
Uso de IMS	65 (78,3%)	79 (82,3%)	0,631
Uso de biológicos	27 (32,5%)	26 (27,1%)	0,527
Hospitalização/ano-paciente	0,47 (0,22-0,90)	0,38 (0,0-0,62)	0,094
Hospitalização no primeiro ano	n= 79 49 (62%)	n= 96 55 (57,3%)	0,631
Granuloma	n= 82 44 (53,7%)	n= 96 60 (62,5%)	0,298
Tabagismo	n= 82	n= 95	
Ativo	17 (20,7%)	18 (18,9%)	0,935
Inativo	20 (24,4%)	25 (26,3%)	
Ausente	45 (54,9%)	52 (54,7%)	

* Contínuas descritas por média ± desvio padrão ou mediana (percentis 25-75).

** Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância.

*** Incluem-se todos os pacientes com doença do TGS associado ou não a doença intestinal (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}) devido ao pequeno número de pacientes por grupo.

O modelo de Regressão de Poisson selecionou idade do diagnóstico, localização, corticodependência e uso de IMS como as variáveis potencialmente associadas à doença perianal. Ocorrência de doença perianal foi associada significativamente à idade do diagnóstico menor que 17 anos e uso de IMS, como mostrado na tabela 11.

Tabela 11: Análise de Regressão de Poisson para variáveis associadas com doença perianal.

Variáveis	Doença Perianal	
	RR (IC 95%)	p
Idade do diagnóstico		
A1	4,18 (1,40 – 12,5)	0,010
A2	1,89 (0,64 – 5,59)	0,249
A3	1,0	
Localização		
L1	0,31 (0,09 – 1,09)	0,069
L2	1,0	
L3	0,46 (0,21 – 1,01)	0,051
L4*	0,60 (0,23 – 1,58)	0,298
Corticodependência	0,89 (0,42 – 1,88)	0,757
Uso de IMS	9,02 (1,05 – 77,3)	0,045

RR=Risco Relativo; IC95%=Intervalo com 95% de confiança

*Incluem-se todos os pacientes com doença do TGS associado ou não a doença intestinal (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}) devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo.

8.7 MANIFESTAÇÕES EXTRAINTestinais

As MEI foram diagnosticadas em 58,7% dos pacientes (105/179), cuja distribuição está apresentada na figura 10. Como vários destes pacientes apresentavam mais de um tipo de MEI, um total de 157 manifestações foi encontrado, as quais foram distribuídas em onze categorias de MEI. As categorias foram: artropatia periférica (artralgia e artrite), doença axial (sacroileíte e EA), CEP, manifestações oculares (uveíte, episclerite), manifestações orais (úlceras e aftas orais), pioderma gangrenoso, eritema nodoso, nefrolitíase, colelitíase, fenômenos tromboembólicos e outras manifestações. Neste último grupo, dois pacientes tiveram polineuropatia sensitivo-motora axonal, um paciente apresentou síndrome nefrótica por glomerulosclerose segmentar e focal e um paciente teve eritema multiforme, sem evidência de uso de medicações.

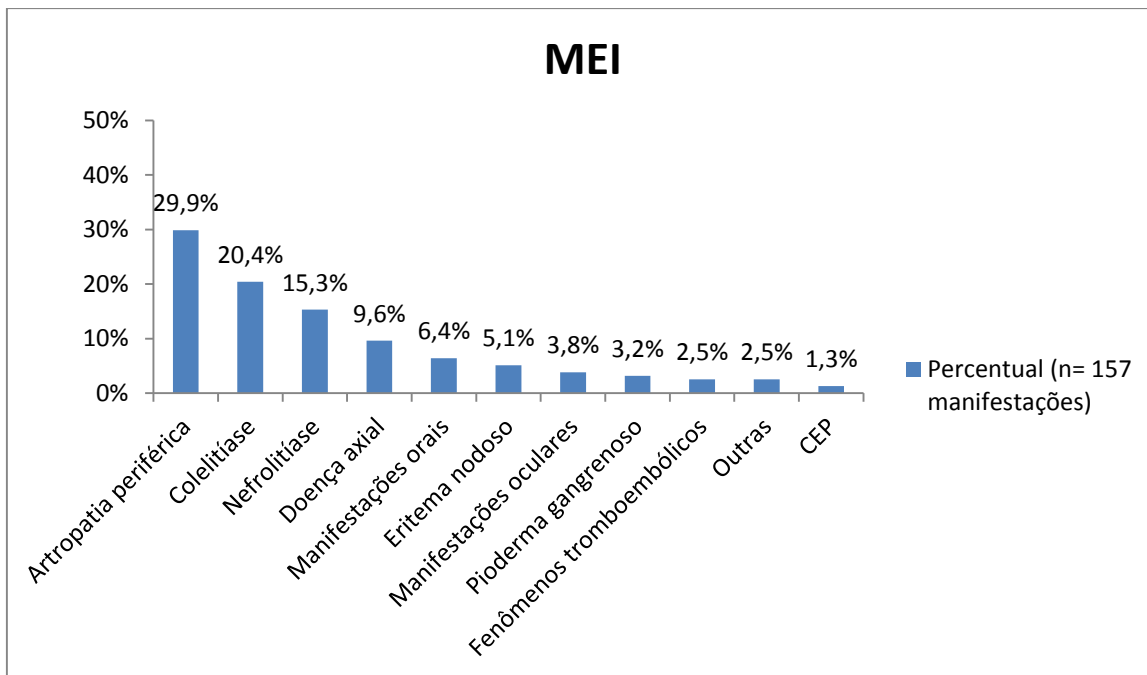


Figura 10: Percentual de MEI apresentadas por 105 pacientes com DC divididas em 11 categorias.

O relato de depressão no prontuário foi encontrado em 26,8% (48/179) dos pacientes. Esteatose hepática foi diagnosticada através de exame radiológico (US ou TC) em 18 pacientes e doença óssea metabólica foi diagnosticada através de densitometria óssea em 51 pacientes, sendo que 28 pacientes tinham osteopenia e 23 tinham osteoporose.

A relação entre MEI e variáveis demográficas, clínicas e hospitalização estão detalhadas na tabela 12. O tempo de doença nos pacientes com MEI foi significativamente maior do que nos pacientes sem MEI ($p= 0,006$). Também houve associação entre sexo e presença de MEI, com maior proporção de MEI em mulheres ($p= 0,031$), como mostrado na figura 11. Como já descrito anteriormente, MEI se relacionou inversamente com doença perianal, sendo esta encontrada em maior proporção nos pacientes sem MEI ($p= 0,020$). Granuloma no exame anatomopatológico foi encontrado mais frequentemente nos pacientes com MEI ($p= 0,012$).

Tabela 12: Relação entre MEI e variáveis demográficas, clínicas e hospitalização nos pacientes com DC.

Variável*	MEI		P
	Sim (n= 105)	Não (n= 74)	
Tempo de doença (meses)	104,5 (57,9-174,2)	74,1 (40,0-126,9)	0,006
Masculino	41 (38,7%)	41 (56,2%)**	0,031
Feminino	65 (61,3%)**	32 (43,8%)	
Doença perianal	41 (38,7%)	42 (57,5%)**	0,020
Fístula perianal	29 (27,4%)	31 (42,5%)	0,052
Corticoide no diagnóstico	71 (67%)	46 (63%)	0,698
Corticodependência	46 (43,4%)	23 (31,5%)	0,147
Uso de IMS	87 (82,1%)	57 (78,1%)	0,638
Uso de biológicos	27 (25,5%)	26 (35,6%)	0,196
Hospitalização/ano-paciente	0,39 (0,18-0,72)	0,47 (0,05-0,75)	0,692
Hospitalização no primeiro ano	n= 103	n= 72	
	61 (59,2%)	43 (59,7%)	1,000
Granuloma	n= 105	n= 73	
	35 (33,3%)	70 (66,7%)**	0,012
Tabagismo	n= 106	n= 71	
Ativo	19 (17,6%)	16 (22,5%)	0,636
Inativo	26 (24,5%)	19 (26,8%)	
Ausente	61 (57,5%)	36 (50,7%)	

* Contínuas descritas por média ± desvio padrão ou mediana (percentis 25-75).

** Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância.

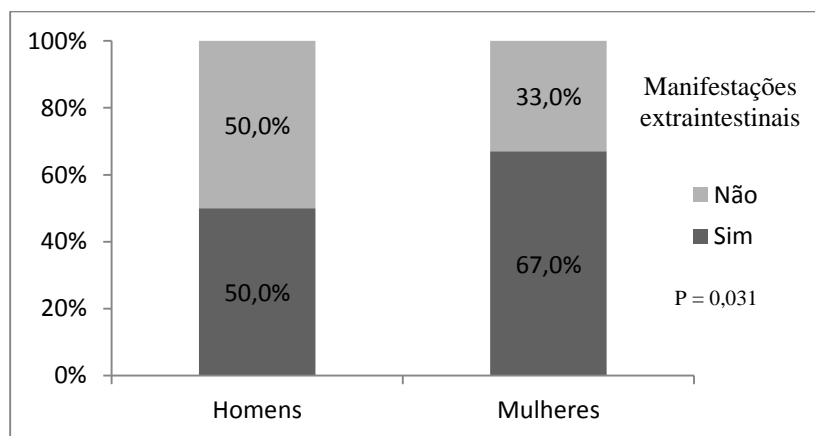


Figura 11: Proporção de MEI em homens (n= 82) e mulheres (n= 97) com DC.

8.8 MEDICAÇÕES

8.8.1 CORTICOTERAPIA

Corticoide sistêmico foi utilizado na época do diagnóstico em 65,4% dos pacientes (117/179). O tempo de doença nos pacientes que o usaram no diagnóstico foi de 101,5 meses (62,4-161,3), significativamente maior do que naqueles que não o usaram, que foi de 72 meses (34,5-144,6) ($p=0,028$). Uso de corticoide no diagnóstico também se relacionou significativamente com o sexo, tendo sido usado por 73,2% das mulheres e 56,1% dos homens ($p= 0,025$). Como mostrado previamente, doença perianal não se relacionou com o uso de corticoide no diagnóstico ($p= 0,098$), porém fístula perianal apresentou relação significante, presente em 39,3% e em 22,6% dos pacientes que usaram e não usaram corticoide no diagnóstico ($p= 0,037$). Corticoide no diagnóstico não se relacionou com uso de IMS, uso de biológicos, número de internações/ano-paciente, internação no primeiro ano do diagnóstico, tabagismo e presença de granuloma.

Corticodependência foi encontrada em 38,5% (69/179) dos pacientes e corticorresistência em 2,2% (4/179). Dependência ao corticoide não se relacionou com tempo de doença, sexo, doença perianal, fístula perianal, uso de IMS e biológicos, internação no primeiro ano, tabagismo e presença de granuloma.

8.8.2 TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA

Uso atual ou prévio de imunossupressores (AZA e MTX) foi encontrado em 80,4% dos pacientes (144/179). AZA foi iniciada em 141 pacientes (78,8%), sendo que 108 destes (60,3%) permaneciam em uso desta medicação no final do seguimento e apenas 38 pacientes (21,2%) nunca necessitaram usá-la. As indicações de AZA estão descritas na tabela 15. Efeitos adversos da AZA ocorreram em 14,2% dos pacientes (20/141), os quais se distribuem em: intolerância gastrointestinal (25%), citopenias (20%), pancreatite aguda (15%), elevação de enzimas hepáticas (10%), neoplasia (10%), mialgia (5%), infecções (5%), urticária (5%) e outros (5%). Uso de AZA foi suspenso em 33 pacientes, sendo que a suspensão ocorreu por efeitos adversos em 18 pacientes (54,5%), por má adesão em 5 pacientes (15,2%), por

ausência ou perda de resposta em 5 pacientes (15,1%), por remissão profunda prolongada em 2 pacientes (6,1%), por indicação de MTX com troca por este em 2 pacientes (6,1%) e associação com terapia biológica há mais de 1 ano em 1 paciente (3%).

MTX foi iniciado em 28 pacientes (15,7%), sendo que 18 (10,1%) permaneciam em uso de MTX no final do seguimento, e 151 pacientes nunca fizeram uso desta medicação. Indicações do uso de MTX também estão descritas na tabela 13. Efeitos adversos ao MTX ocorreram apenas em 4 pacientes (14,3%), sendo que 2 pacientes apresentaram citopenia, 1 paciente apresentou vômitos e outro bronquiolite. Em 10 pacientes o uso de MTX foi suspenso pelos seguintes motivos: ausência de resposta à medicação (40%), má adesão (20%), efeitos adversos (20%), terapia associada com biológico há mais de 1 ano (10%) e remissão profunda prolongada (10%).

Tabela 13: Indicação do uso de imunossupressores nos pacientes com DC.

Indicação da Azatioprina (n= 141)	
Corticodependência	35 (24,8%)
Corticorresistência	3 (2,1%)
Complicação estenosante ou penetrante	36 (25,5%)
Doença de intestino delgado ou cólon moderada/grave	12 (8,5%)
Doença perianal	27 (19,1%)
Profilaxia de recorrência pós-operatória	23 (16,3%)
MEI	3 (2,1%)
Doença do TGS	2 (1,4%)
Indicação do Metotrexato (n= 28)	
Efeitos adversos da AZA	14 (50%)
Artropatia axial	2 (7,1%)
Artropatia periférica	3 (10,7%)
Reação psoriasiforme secundária ao uso de biológico	2 (7,1%)
Ausência ou perda de resposta à AZA	4 (14,3%)
Profilaxia de recorrência pós-operatória	1 (3,6%)
Outras	2 (7,1%)

O número de internações/ano-paciente foi de 0,44 (0,27-0,73) para aqueles que usaram IMS e de zero (0,0-0,74) para aqueles que não o usaram (p= 0,002). Uso de IMS não se relacionou com tempo de doença, sexo, internação hospitalar no primeiro ano e presença de granuloma.

8.8.3 TERAPIA BIOLÓGICA

Uso atual ou prévio de biológicos (IFX e ADA) ocorreu em 29,6% (53/179) dos pacientes. IFX foi iniciado em 27,4% dos pacientes (49/179), sendo que 32 (17,9%) permaneciam usando a medicação no final do seguimento. Indicações para o uso de IFX estão apresentadas na tabela 14. Eventos adversos ocorreram em 22,4% (11/49) dos pacientes. Os efeitos adversos ao IFX foram reação infusional grave em 2 pacientes (18,2%), doença do soro em 1 paciente (9,1%), reação psoriasiforme em 3 pacientes (27,3%), reação leucemoide em 1 paciente (9,1%), mialgia e artralgia em 2 pacientes (18,2%), infecção em 1 paciente (9,1%) e síndrome lúpus *like* em 1 paciente (9,1%). Suspensão do uso de IFX ocorreu em 17 dos 49 pacientes (34,7%) devido à má adesão em 1 paciente (5,9%), efeitos adversos em 5 pacientes (29,4%), falha terapêutica em 7 pacientes (41,2%), perda de resposta ao IFX em 2 pacientes (11,8%), neoplasia em 1 paciente (5,9%) e suspensão intencional e programada após indução com IFX em 1 paciente (5,9%).

Tabela 14: Indicações para o uso de IFX em 49 pacientes com DC.

Indicações	Percentuais (n)
Falha terapêutica ao IMS	44,9% (22)
Doença perianal	32,7% (16)
Falha do IMS na profilaxia de recorrência pós-cirúrgica	8,2% (4)
MEI	6,1% (3)
<i>Topdown</i> para doença perianal	6,1% (3)
<i>Topdown</i> para doença grave	2% (1)

Nove dos 179 pacientes necessitaram iniciar uso de ADA, sendo que este foi suspenso em 1 paciente antes do término do seguimento, devido à falha terapêutica. As indicações para uso de ADA foram: 1 paciente devido à falha terapêutica ao IMS (11,1%), 4 pacientes devido à ausência ou perda de resposta ao IFX (44,4%), 1 paciente devido à doença perianal (11,1%) e 3 pacientes devido à reação infusional ao IFX (33,3%). Não houve casos de reação adversa ao uso de ADA até o término do estudo.

Número de internações/ano-paciente foi de 0,53 (0,33-0,97) para aqueles que usaram biológicos e de 0,36 (0,0-0,61) para os que não usaram ($p=0,003$). Uso de biológicos não se relacionou com tempo de doença, sexo, tabagismo, internação no primeiro ano e granuloma.

8.9 CIRURGIA

Cirurgia abdominal foi realizada em 34,1% dos pacientes (61/179). Diagnóstico da doença foi realizado no momento da cirurgia em 50,8% destes pacientes (31/61); 42,6% durante a evolução da doença (26/61) e 6,6% previamente ao diagnóstico (4/61). A principal indicação de cirurgia foi obstrução intestinal, responsável por 39,3% (24/61) das indicações cirúrgicas. Outras indicações foram perfuração intestinal em 26,2% (16/61), abdômen agudo inflamatório em 9,8% (6/61), intratabilidade clínica em 6,6% (4/61), fístula interna e/ou enterocutânea em 9,8% (6/61), doença gastroduodenal em 1,6% (1/61) e doença perianal em 6,6% (4/61). Dos 26 pacientes que se submeteram a cirurgia após o diagnóstico, 5 foram operados no primeiro ano (19,3%), 3 no segundo ano (11,5%), 3 no terceiro ano (11,5%) e 15 após o terceiro ano (57,7%). O tempo de evolução para cirurgia destes pacientes foi de 44,1 meses (13,7-91,0). Nos primeiros 5 anos após o diagnóstico, 83,6% (51/61) dos pacientes tinham sido submetidos a pelo menos um procedimento cirúrgico. A distribuição do número de cirurgias ocorridas nos primeiros 5 anos do diagnóstico está detalhada na figura 12. Uma intervenção cirúrgica foi necessária em 78,7% dos pacientes (48/61), duas intervenções cirúrgicas ocorreram em 18% (11/61) dos pacientes e 3 ou mais cirurgias foram realizadas em 3,2% (2) dos pacientes, sendo 5 o número máximo. O tipo de cirurgia realizada e sua frequência estão descritas na tabela 15.

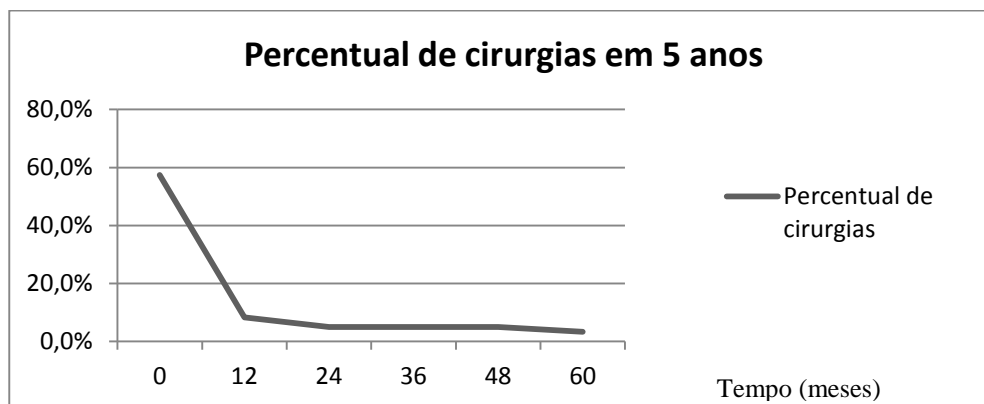


Figura 12: Distribuição dos casos de primeira ressecção intestinal que ocorreram nos cinco anos iniciais da DC (n= 51).

Tabela 15: Tipo de procedimento cirúrgico abdominal realizado em 61 pacientes com DC.

Procedimento cirúrgico (n= 61)	Percentual (n)
Enterectomia	27,9% (17)
Ileocolectomia direita	49,2% (30)
Colectomia parcial	4,9% (3)
Colostomia derivativa	6,6% (4)
Amputação abdomino-perineal de reto	1,6% (1)
Colectomia total	3,3% (2)
Ileocolectomia direita + colectomia parcial	3,3% (2)
Laparotomia exploradora + apendicectomia	1,6% (1)
Piloroplastia + vagotomia	1,6% (1)

A figura 13 apresenta a Curva de Kaplan-Meier que estima a probabilidade de o paciente não ser submetido a uma cirurgia abdominal ao longo do tempo. Nesta análise foram excluídos os pacientes que tiveram cirurgia previamente e no momento do diagnóstico. A probabilidade dos pacientes permanecerem sem cirurgia abdominal em 5, 10, 15 e 20 anos após o diagnóstico foi de 87,3%, 79,2%, 76,7% e 64,1%, respectivamente. Portanto, o risco do paciente se submeter a uma cirurgia em 5, 10, 15 e 20 anos após o diagnóstico é de 18,7%, 20,8%, 23,3% e 35,9%, respectivamente.

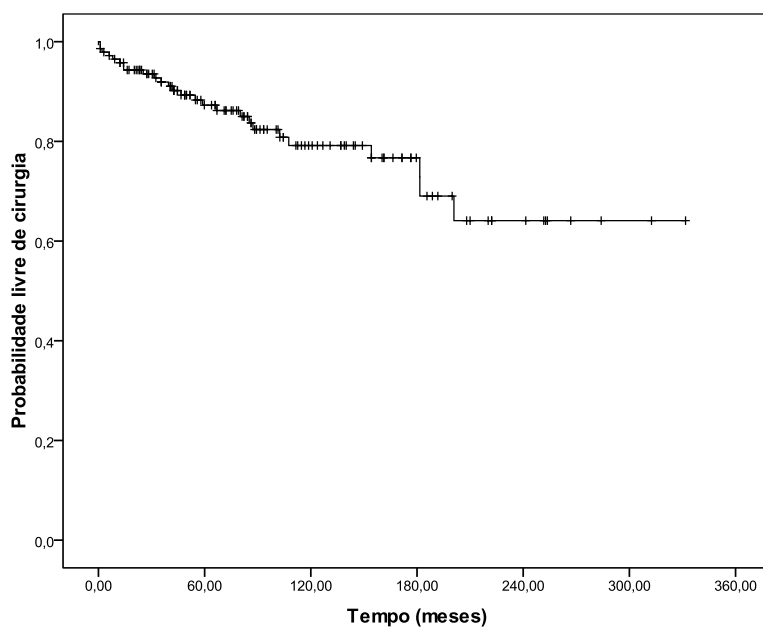


Figura 13: Curva de Kaplan-Meier estima a probabilidade de permanecer livre de cirurgia abdominal ao longo do tempo.

A tabela 16 mostra as variáveis demográficas, clínicas e hospitalização nos pacientes que se submeteram a cirurgia. O tempo de doença dos pacientes que se submeteram à cirurgia abdominal foi significativamente maior do que o daqueles que não se submeteram à cirurgia ($p= 0,027$). Houve maior uso de IMS naqueles submetidos a este procedimento ($p= 0,011$). Internação hospitalar no primeiro ano ($p < 0,001$) e número de hospitalização/ano-paciente ($p < 0,001$) foram maiores nos pacientes que se submeteram à cirurgia abdominal do que naqueles que não se submeteram a esta intervenção. Houve tendência a uma maior frequência de tabagismo ativo nos pacientes que se submeteram à cirurgia abdominal do que naqueles que não se submeteram a este procedimento ($p= 0,060$).

Cirurgia abdominal foi mais frequente nos pacientes com acometimento de íleo terminal em comparação com as outras localizações e foi menos frequente naqueles com doença ileocolônica ($p=0,001$). Houve uma associação entre cirurgia e o tipo de comportamento da doença ($p < 0,001$), a qual foi realizada em menor proporção nos pacientes com comportamento não estenosante/ não penetrante (6,6%) e em maior proporção naqueles com comportamento estenosante (57,4%) e penetrante (36,1%). As relações da localização e comportamento da doença com cirurgia abdominal estão detalhadas nas figuras 14 e 15, respectivamente.

Tabela 16: Variáveis demográficas, clínicas e hospitalização da DC em pacientes e sua relação com cirurgia abdominal.

Variável*	Cirurgia abdominal		P
	Sim (n=61)	Não (n= 118)	
Tempo de doença (meses)	108,6 (73,1-177,5)	84,2 (42,6-146,1)	0,027
Masculino	32 (52,5%)	50 (42,4%)	0,260
Feminino	29 (47,5%)	68 (57,6%)	
Idade do diagnóstico			0,230
A1	6 (9,8%)	14 (11,9%)	
A2	42 (68,9%)	66 (55,9%)	
A3	13 (21,3%)	38 (32,2%)	
Localização			0,001
L1	23 (37,7%)*	19 (16,1%)	
L2	12 (19,7%)	36 (30,5%)	
L3	15 (24,6%)	52 (44,1%)*	
L4**	11 (18,0%)	11 (9,3%)	
Comportamento			<0,001
B1	4 (6,6%)	72 (61,0%)*	
B2	35 (57,4%)*	42 (35,6%)	
B3	22 (36,1%)*	4 (3,4%)	
Doença perianal	27 (44,3%)	56 (47,5%)	0,804
Fístula perianal	22 (36,1%)	38 (32,2%)	0,725
MEI	38 (62,3%)	68 (57,6%)	0,659
Corticoide no diagnóstico	36 (59,0%)	81 (68,6%)	0,264
Corticodependência	26 (42,6%)	43 (36,4%)	0,520
Uso de IMS	56 (91,8%)*	88 (74,6%)	0,011
Uso de biológicos	16 (26,2%)	37 (31,4%)	0,590
Hospitalização/ano-paciente	0,54 (0,37-0,93)	0,34 (0,0-0,60)	<0,001
Hospitalização primeiro ano	n= 59	n= 116	<0,001
	52 (88,1%)*	52 (44,8%)	
Tabagismo	n= 61	n= 116	0,060
Ativo	18 (29,5%)	17 (14,7%)	
Inativo	13 (21,3%)	32 (27,6%)	
Ausente	30 (49,2%)	67 (57,8%)	
Granuloma	n= 60	n= 118	0,411
	28 (46,7%)	46 (39,0%)	

*Contínuas descritas por média \pm desvio padrão ou mediana (percentis 25-75).

**Incluem-se todos os pacientes com doença do TGS associado ou não a doença intestinal (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}) devido ao pequeno número de pacientes por grupo.

*** Associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância.

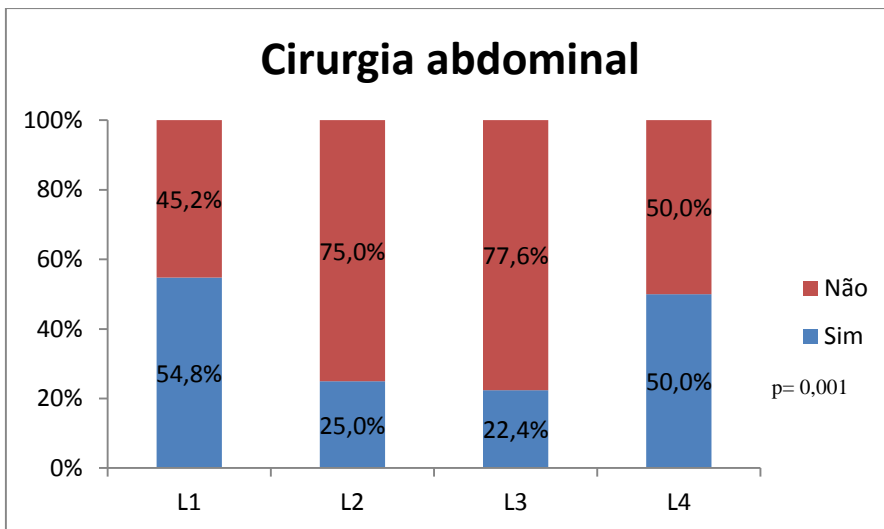


Figura 14: Proporção de pacientes submetidos à cirurgia abdominal de acordo com a localização da doença.

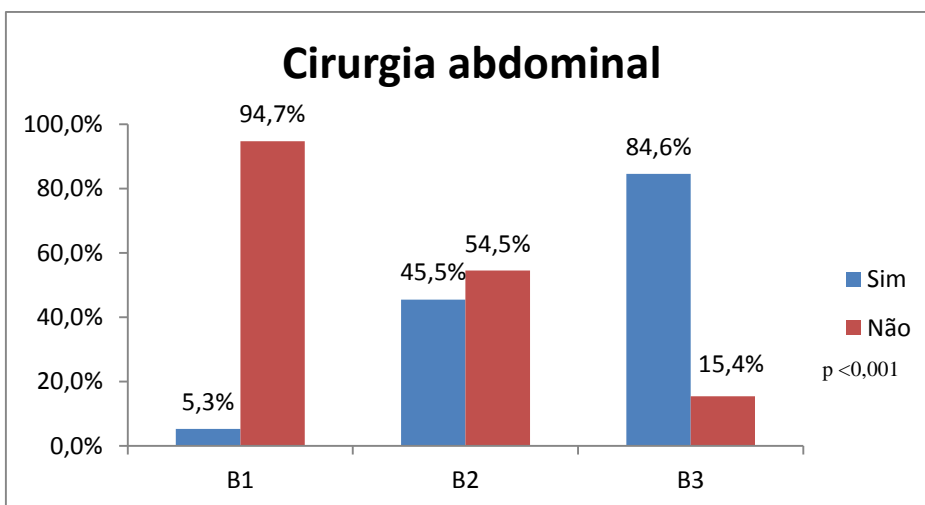


Figura 15: Proporção de pacientes submetidos à cirurgia abdominal nos três grupos de comportamento da DC.

O modelo de Regressão de Cox incluiu localização ileal da doença, comportamento estenosante e penetrante e presença de MEI como variáveis significativamente associadas à cirurgia abdominal, como mostrado na tabela 17.

Tabela 17: Análise de Regressão de Cox com método de extração *Backward para variáveis associadas à cirurgia abdominal.**

Variáveis	Cirurgia Abdominal	
	**HR (IC 95%)	P
Comportamento Atual		
B1	1,0	
B2	7,62 (2,20 – 26,4)	0,001
B3	25,2 (4,94 – 128)	<0,001
Localização		
L1	2,76 (1,04 – 7,33)	0,042
L2	2,22 (0,80 – 6,20)	0,127
L3	1,0	
L4***	0,54 (0,11 – 2,58)	0,441
MEI	2,95 (1,03 – 8,44)	0,043

*excluídas do modelo final as seguintes variáveis: corticodependência e uso de IMS

**HR=Hazard Ratio; IC95%=Intervalo com 95% de confiança

***Refere-se a todos os pacientes com doença do TGS associado ou não a doença intestinal (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}).

Apendicectomia prévia ao diagnóstico foi realizada em 15,2% dos pacientes (27/178).

Granuloma na análise histológica foi encontrado em 41,6% (74/178) dos pacientes, sendo que em 53 pacientes o granuloma foi encontrado em material de biópsia e em 21 pacientes na peça cirúrgica. Homens apresentaram maior proporção de granuloma (59,5% vs 40,5%, p= 0,003). Doença perianal e fístula perianal não se relacionaram com a presença de granuloma, assim como tabagismo e internação hospitalar no primeiro ano.

8.10 HOSPITALIZAÇÃO

Dos 179 pacientes com DC, 141 (78,8%) tiveram pelo menos uma internação hospitalar devido à doença durante sua vida. Quarenta e seis pacientes tiveram uma internação e 95 tiveram 2 ou mais internações como mostrado na tabela 18, com o máximo de 14 hospitalizações. A mediana do número de internação/ano-paciente foi de 0,42 (0,15-0,73). O número de internação/ano-paciente não se relacionou com sexo e tabagismo.

Tabela 18: Frequência de internações hospitalares em 141 pacientes com DC.

Nº de Hospitalizações	% de pacientes
1	32,6% (46)
2	28,4% (40)
3	15,6% (22)
4	7,8% (11)
5 ou mais	15,6% (22)

Hospitalização no primeiro ano do diagnóstico devido à DC ocorreu em 75,9% (104/137) dos pacientes hospitalizados em qualquer momento da doença, o que equivale a 59,4% de todos os pacientes (104/175). Internação hospitalar no primeiro ano do diagnóstico não se relacionou com sexo e tabagismo.

8.11 MORTALIDADE

Morte ocorreu em 6 dos 179 pacientes (3,4%), sendo 2 óbitos relacionados à DC (sepsis após cirurgia abdominal e perfuração intestinal), 2 possivelmente relacionados à DC (tromboembolismo pulmonar e infarto agudo do miocárdio) e 2 óbitos sem relação com a DC (neoplasia hepática metastática e mieloma múltiplo). Mortalidade nos pacientes com DC não apresentou relação com idade do diagnóstico, localização, comportamento, doença perianal, MEI, uso de corticoide no diagnóstico, corticodependência, uso de IMS e biológicos, granuloma e cirurgia.

A figura 16 apresenta a curva de Kaplan-Meier mostrando a probabilidade de sobrevivência dos pacientes. A probabilidade cumulativa de sobrevivência em 5, 10 e 20 anos de doença foi de 97,8%, 96,7% e 91,9%, respectivamente. Na análise bivariada com a sobrevivência, não houve nenhum fator associado significativamente com esse desfecho ($p > 0,05$).

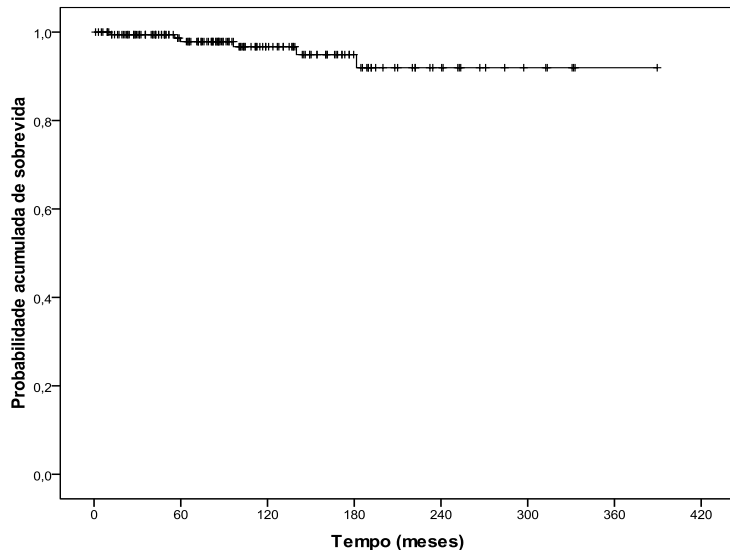


Figura 16: Curva de Kaplan-Meier estima a probabilidade cumulativa de sobrevivência em pacientes com DC.

9 DISCUSSÃO

Estudos avaliando a evolução clínica da DC são escassos no Brasil e inexistentes no estado do Rio Grande do Sul (RS). Este estudo é pioneiro neste aspecto, considerando-se as variáveis analisadas em uma população de 179 pacientes com DC provenientes de um centro de referência em DII. Conhecer o perfil dos pacientes com DC em níveis nacional e regional, estratificando-os em vários fenótipos, é muito importante na tomada de decisões terapêuticas e no manejo da doença.

Foi demonstrado um perfil clínico diferente no momento do diagnóstico e na evolução dos pacientes desta coorte. Os pacientes apresentaram doença inicialmente mais grave, com presença de complicação em quase metade deles, bem como elevado percentual de doença perianal e cirurgia precoce. A evolução do comportamento da doença também foi distinta, com evolução para o padrão estenosante da doença ocorrendo na grande maioria dos casos, permanecendo praticamente estável o percentual de doença penetrante ao longo do tempo.

A população estudada apresentou uma prevalência discretamente maior em mulheres (54,2%), semelhante aos estudos realizados na Europa, Oceania e América do Norte^{6, 16, 18, 19, 21, 33, 40, 91, 94, 103, 110, 113, 130, 131, 135, 137, 171}. Predominância do sexo masculino foi relatada em

outros estudos da Europa^{12, 96, 172-174} e Ásia^{23, 112, 175, 176}. O pico da idade do diagnóstico da doença ocorreu na terceira década de vida e a sua média foi 32,7 anos, ambos de acordo com os dados da literatura^{8, 18, 23, 24, 33, 113, 137, 171, 175}. Não foi observado no presente estudo um segundo pico de incidência na sexta e sétima década de vida, relatado por alguns autores^{6, 94, 172}. Houve um predomínio de indivíduos de raça branca (85,5%), também referido pela maioria dos estudos^{10, 78, 102, 131}, com exceção de um estudo nacional realizado na Bahia que relatou uma predominância da doença na raça parda¹⁷⁷. É relevante acrescentar que a população do RS, estado onde foi realizado o presente estudo, é descendente predominantemente de imigrantes europeus, podendo também justificar o elevado percentual da doença na raça branca.

Aproximadamente 20% dos pacientes referiram tabagismo ativo, percentual menor do que o relatado em estudos realizados na Europa e EUA, cujos percentuais variaram de 32,8% a 53%^{6, 12, 22, 33, 75, 96, 103, 110, 172}. História familiar de DII ocorreu em 11,4% dos pacientes no presente estudo, em concordância ao percentual descrito por outros autores, que variam de 6,7% a 16%^{6, 10, 22, 75, 96, 103, 171, 172, 176}. Valores superiores de história familiar de DII foram relatados por Cosnes e cols em 2002 (19,6%) e 2012 (24%), e por Tarrant e cols (27%)^{16, 18, 94}. Percentual muito baixo foi encontrado em dois estudos nacionais, ambos em torno de 2%^{77, 78}. A maior semelhança do presente estudo com resultados descritos na Europa pode ser decorrente da população desta região descender de imigrantes europeus, diferindo neste aspecto de outros estados brasileiros.

O tempo de seguimento dos pacientes foi uma característica relevante neste estudo, com uma mediana de seis anos, havendo apenas 18 pacientes (10%) que tiveram o seguimento perdido. O instrumento de coleta de dados foi construído *a priori*, obtendo-se dados completos em 90% dos pacientes durante o seguimento.

Nesta coorte, foi utilizada a CM para estratificar os pacientes em diferentes fenótipos. O emprego desta classificação evidenciou um predomínio de pacientes no grupo A2, igual ao descrito na literatura^{22, 23, 78, 94, 110}. A variável idade do diagnóstico não apresentou relação com a localização da doença, como mostrado por Tarrant e cols e Magro e cols^{94, 171}. A categoria A1 foi significativamente associada à doença com complicação, dados não encontrados em outros estudos. Tarrant e cols e Papi e cols associaram idade jovem no diagnóstico à ocorrência de complicação penetrante^{69, 94}. Houve também no presente estudo

uma associação significativa entre idade jovem no diagnóstico (grupo A1) e ocorrência de doença perianal. Esta associação foi descrita recentemente por Eglinton e cols¹⁷⁸. No estudo de Papi e cols, idade jovem no diagnóstico não foi um fator de risco para doença perianal⁶⁹.

Na avaliação da localização da doença, houve um predomínio da doença ileocolônica (37,4%) e colônica (26,8%) sobre a doença de íleo terminal (23,5%). Acometimento do TGS isolado ocorreu em percentual pequeno de pacientes (2,8%), e quando associado ao acometimento de outras áreas de intestino ocorreu em 12,3% dos casos. Este padrão com predomínio de doença ileocolônica foi semelhante ao encontrado na maioria dos estudos^{18, 19, 21, 23, 24, 33, 77, 102, 103, 137, 171, 172, 175}. Outros autores referem um predomínio da doença localizada no cólon (39,0% a 52,3%)^{6, 12, 94, 110, 174} e no íleo terminal (37,5% a 50,4%) em seus estudos^{20, 22, 69, 75, 78, 91}. Acometimento do TGS isolado no presente estudo também foi semelhante a outras casuísticas, com valores variando de 0,6 a 5,5%^{22, 78, 94, 103, 110, 171, 175}. O presente estudo apresentou percentual de envolvimento do TGS pela DC (12,3%) muito semelhante ao estudo de Cosnes e cols (10%)¹⁸. Este envolvimento é encontrado na literatura com percentuais muito variáveis, de 1,7% a 21,3%^{12, 19-21, 24, 33, 75, 77, 91, 94, 103}, sendo que a maioria dos estudos apresenta valores entre 4% e 7%^{20, 21, 24, 33, 75, 77, 91, 103}, inferiores ao encontrado neste estudo. Coexistência de doença do TGS com doença ileal foi muito mais frequente nesta coorte do que a associação com doença colônica e ileocolônica, ao contrário de Tarrant e cols que encontraram uma maior associação desta localização com doença ileocolônica⁹⁴. Envolvimento do reto pela doença foi encontrado em 42,5%, semelhante ao relatado por Cosnes e cols (38%)¹⁸.

Padrão não estenosante/não penetrante foi o comportamento predominante no diagnóstico da DC, ocorrendo em 60% dos pacientes, semelhante aos valores descritos em alguns estudos^{12, 18, 23, 103, 171, 175}. Percentual superior também foi relatado por outros autores, variando de 73% a 81,4%^{20, 22, 33, 94, 110}. O comportamento estenosante e penetrante apresentado pelos pacientes no momento do diagnóstico foi 26,8% e 12,9%, respectivamente. Estes percentuais foram semelhantes aos de Yi e cols, que referiram 23,5% e 16,3% para as formas estenosante e penetrante, respectivamente¹⁷⁵.

No término do período de observação da presente coorte, o comportamento dos pacientes foi não estenosante/ não penetrante em 42,5%, estenosante em 43% e penetrante em 14,5% dos casos. A forma penetrante permaneceu praticamente estável durante o tempo,

variando apenas de 12,9% para 14,5%. Evolução do padrão não estenosante/não penetrante para doença com complicação (estenosante ou penetrante) ocorreu em 29,6% dos pacientes, sendo que a maioria dos pacientes que evoluiu para doença complicada o fez do padrão não estenosante/ não penetrante para o estenosante (26,8%), e uma minoria para a forma penetrante (2,8%). Henriksen e cols referiram mudança de comportamento de B1 para B2 ou B3 em 23,1% dos pacientes e Louis e cols em 32,5% em 5 anos de seguimento ^{24, 75}.

Cosnes e cols avaliaram a evolução do comportamento da doença em 2002 pacientes. Evolução para doença complicada ocorreu em 60% dos casos, sendo 47% para a forma penetrante e 13% para a forma estenosante de acordo com a CV ¹⁶. Se envolvimento perianal isolado fosse excluído da categoria doença penetrante, o percentual de evolução para a forma penetrante reduziria para 25,6%, ainda assim muito maior que o percentual de evolução para doença penetrante encontrado no final do período de observação do presente estudo (2,8%). O tempo de seguimento do estudo de Cosnes e cols foi superior ao desta coorte (8,6 vs 6,1 anos), o que pode ter contribuído para as diferenças encontradas. Posteriormente Cosnes e cols encontraram 16% de evolução da forma não estenosante/ não penetrante para doença estenosante e 19,7% para doença penetrante, utilizando a CM em 15 anos de seguimento ¹⁸. Evolução para o padrão penetrante da doença em relação ao padrão estenosante foi maior em vários estudos, após períodos variáveis de seguimento ^{18, 22, 75, 78, 91, 171}. Nos e cols relataram evolução do padrão não estenosante/ não penetrante para o estenosante e penetrante em 14% e 22% dos pacientes, respectivamente. Estes autores ressaltaram que ao excluir as fístulas perianais da categoria comportamento penetrante, o percentual deste padrão reduziu de 22% para 5,5% ²¹.

Dois estudos prévios realizaram a análise de Kaplan-Meier para estimar a probabilidade de os pacientes estarem sem uma complicação intestinal ao longo da doença, com resultados diferentes dos encontrados na presente coorte ^{16, 94}. Cosnes e cols encontraram uma probabilidade dos pacientes estarem sem uma complicação intestinal de 48% em 5 anos e 12% em 20 anos e a probabilidade de estarem sem uma complicação penetrante de 60% e 30% em 5 e 20 anos após o diagnóstico ¹⁶. Tarrant e cols encontraram um percentual de pacientes sem doença com complicação de 56% e sem doença penetrante de 75% em 10 anos ⁹⁴. Nesta casuística, a probabilidade dos pacientes estarem sem uma complicação (penetrante ou estenosante) foi de 88,4% em 5 anos, 65% em 10 anos e 47,3% em 20 anos e a

probabilidade de estarem sem uma complicação penetrante foi de 98,9% em 5 anos, 97,5% em 10 anos e 94,2% em 20 anos. A apresentação gráfica dos resultados desta casuística e dos estudos de Cosnes e cols e Tarrant e cols estão mostradas na figura 17. O risco cumulativo de desenvolver doença complicada em 20 anos foi de 52,7% no presente estudo, inferior ao de Cosnes e cols (88%)¹⁶, enquanto que o risco de desenvolver a forma penetrante não se alterou ao longo do tempo.

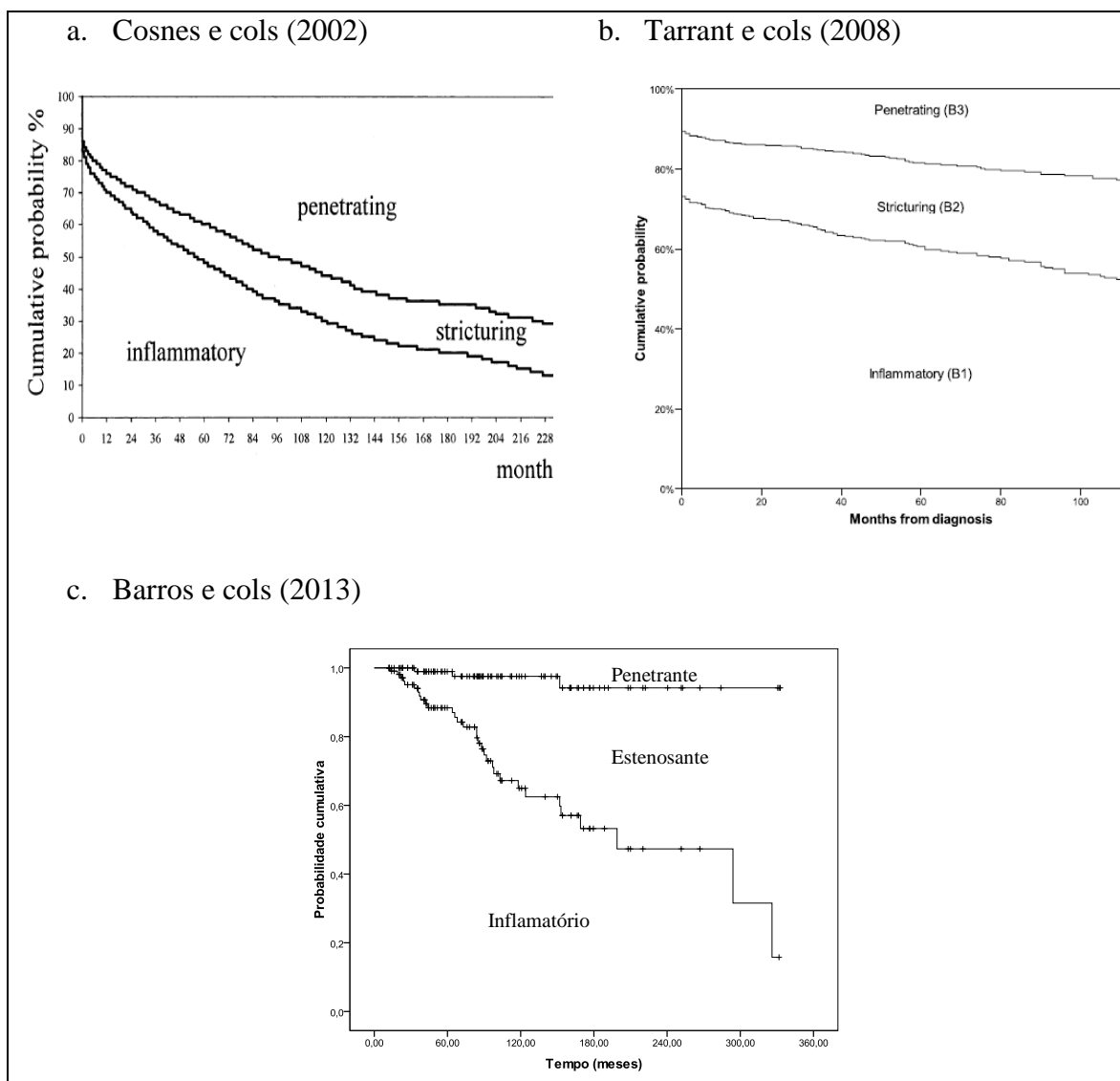


Figura 17: Curvas de Kaplan-Meier estimando a probabilidade de os pacientes estarem livres de uma complicação penetrante e estenosante e livres de uma complicação penetrante.

Como observado, a frequência de complicações estenosante e penetrante varia muito entre os diversos estudos realizados mundialmente. Tal variação pode ser devido ao tipo de

classificação e à metodologia empregados. Estudos que utilizaram a CV geralmente apresentaram um predomínio da complicação penetrante por causa da associação da forma penetrante intestinal com a doença perianal; ao contrário, aqueles que utilizaram a CM apresentaram percentual menor de doença penetrante. Este estudo utilizou a CM e este motivo provavelmente colaborou para o pequeno percentual de doença penetrante quando comparado a outros estudos. Contudo somente este fator não justificaria as discrepâncias encontradas. O baixo percentual de doença penetrante detectado no presente estudo pode ter sido influenciado pelo tempo de doença dos pacientes, com muitos deles apresentando tempo de doença curto, ainda insuficiente para desenvolver esta complicação. Por outro lado, foram utilizados critérios rigorosos na classificação do comportamento da doença. Pacientes com estenose que desenvolveram posteriormente uma fístula intestinal, num intervalo maior que 1 ano, permaneceram como padrão estenosante da doença, pois este fenótipo era o que predominava. Estes critérios provavelmente não foram utilizados nos outros estudos, inclusive alguns autores consideram estes casos como mudança do comportamento de estenosante para o penetrante ^{18, 69}. É possível ainda que o curso da DC na população estudada seja realmente diferente ao de outros países, com um fenótipo direcionado a evoluir para complicação estenosante, com a possível importância dos fatores genéticos e ambientais envolvidos na sua evolução.

Mudança do comportamento da DC é fortemente influenciado pela localização da doença ^{16, 20}. No presente estudo, acometimento de íleo terminal e TGS com ou sem envolvimento intestinal foi significativamente associado à evolução para doença complicada e complicação estenosante, consistente com outros estudos ^{22, 75, 94, 102, 103, 179}. Ao contrário de Louis e cols, este estudo não encontrou uma associação entre doença de cólon e ileocolônica e evolução para comportamento penetrante, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com esta forma de complicação e por que se utilizou uma forma diferente para classificar os pacientes nesta casuística (Montreal vs Viena). Cosnes e cols e Henriksen e cols encontraram uma associação entre localização da doença em intestino delgado com evolução para doença complicada e comportamento estenosante ^{16, 24}. Doença perianal foi um preditor de mudança de comportamento nos estudos de Tarrant e cols ⁹⁴ e Lakatos e cols ¹⁰³, contudo tal associação não foi encontrada no presente estudo. Presença de granuloma se

mostrou um fator protetor para o desenvolvimento de comportamento estenosante, o que não foi evidenciado por outros autores.

Doença perianal ocorreu em 46,4% dos pacientes, sendo que ela estava presente no diagnóstico ou o precedeu em 73,5% deles. O percentual desta manifestação foi semelhante ao relatado por Cosnes e cols (43%)¹⁸, porém superior ao encontrado pela maioria dos autores, que relataram valores de 19% a 34,4%^{16, 22, 73, 78, 91, 94, 96, 103, 173}. É importante acrescentar que o percentual de doença perianal encontrado na presente coorte provavelmente foi subestimado, uma vez que o serviço onde este estudo foi realizado é clínico. Desta forma, os pacientes acompanhados no serviço de proctologia não foram incluídos. Manifestações perianais ocorreram antes ou no diagnóstico da doença em percentuais na literatura variando de 16,7% a 44% dos pacientes, resultados muito inferiores ao relatado nesta casuística^{22, 73, 102}. Na análise multivariada, uso de IMS foi significativamente associado à ocorrência de doença perianal, além de idade jovem no diagnóstico. Esta associação possivelmente ocorreu porque a doença perianal é uma indicação importante e frequente do uso de imunossupressor. Veloso e cols também encontraram uma relação significativa entre doença perianal e uso de IMS em seu estudo⁹¹.

Fístula perianal foi a manifestação mais frequente nesta coorte (34%), seguida por fissura anal (20,7%) e abscesso (17,9%). Tal distribuição é similar à relatada em outros estudos, exceto por um percentual maior de abscesso em relação à fissura anal^{73, 78, 171}. Fístula perianal ocorreu em 34% dos pacientes no presente estudo, percentual inferior ao relatado por Santana e cols (46,2%) e Eglinton e cols (50%)⁷³. Os últimos autores também encontraram proporção maior de abscesso perianal (42,1%) e fissura anal (32,6%), contudo o percentual de estenose de canal anal (7,4%) foi igual ao relatado no presente estudo (7,3%)⁷³.

As diferenças entre os resultados de doença perianal descritos na literatura podem ser decorrentes da ausência de padronização na sua classificação. Todas as formas de manifestações perianais foram incluídas no presente estudo, com exceção da doença hemorroidária, o que não ocorreu na maioria dos estudos. Por outro lado, este aspecto metodológico pode diminuir a acurácia diagnóstica da DC perianal, uma vez que o presente estudo assumiu que todas as lesões perianais encontradas foram relacionadas à doença. Fissura anal ocorreu isoladamente em 10 pacientes nesta casuística, os quais não possuíam

qualquer outra forma de manifestação perianal. É possível que estes casos de fissura anal não estejam relacionados à DC. Como foi impossível fazer tal diferenciação na coleta dos dados, optou-se por incluir estes pacientes como portadores de doença perianal pela DC, o que poderia superestimar o valor encontrado. Não obstante, é importante destacar que manejo diferenciado deve existir para qualquer lesão perianal em um paciente com DC, o que justificaria a inclusão de todas as lesões perianais.

Manifestações extraintestinais ocorreram em 59% dos pacientes nesta casuística, semelhante ao percentual encontrado por Cosnes e cols (51,2%)¹⁶. Contudo percentual inferior é descrito na literatura, com valores variando de 15% a 48%^{6, 18, 22, 77, 78, 102, 112, 171-173, 176, 180}. A principal MEI encontrada nesta casuística foi artropatia periférica (30%), que incluiu pacientes com artrite e artralgia secundárias a DC, percentual igual ao encontrado por Triantafillidis e cols (30%)¹⁷³; contudo alguns estudos incluíram apenas a artrite como MEI e relatam valores que variaram de 4,6% a 37,5%^{96, 103, 172, 175, 180}. Doença axial, que incluiu EA e sacroileíte, ocorreu em 9,6% dos pacientes, superior ao encontrado por Tozun e cols (3,7%)¹⁷². Nefrolitíase foi a terceira MEI mais frequente (15,3%), cujo valor se equiparou ao de Triantafillidis e cols (17%)¹⁷³. Esta variação de percentuais de MEI entre os estudos provavelmente ocorre devido à diferença quanto às definições utilizadas, tipos de MEI incluídas e metodologia empregada, embora fatores adicionais devam ser considerados. Ocorrência de MEI foi associada ao sexo feminino e se relacionou inversamente à doença perianal na análise bivariada. Adicionalmente, MEI se mostrou um fator de risco para necessidade de cirurgia abdominal pela análise multivariada. Tais achados não foram encontrados por outros estudos e as razões para estas relações não estão claras.

Uso de corticoide no diagnóstico e percentual de corticodependência e corticorresistência foram encontrados em 65,4%, 38,5% e 2,2% dos pacientes. Tratamento inicial com corticoide foi realizado em percentuais variando de 59,2% a 67,1% dos pacientes na literatura, semelhante ao encontrado nesta coorte^{21, 102, 110}. Magro e cols e Kim e cols encontraram 24,1% e 25,1% de corticodependência e 5,4% e 19,3% de corticorresistência, respectivamente^{144, 171}. Em comparação com a literatura, um percentual elevado de corticodependência e muito baixo de corticorresistência foram observados. Neste último caso, é possível que esta diferença seja devido à dificuldade na coleta desta informação. O percentual de uso de corticoide no diagnóstico nesta casuística reflete a conduta terapêutica

da comunidade, uma vez que muitos pacientes iniciaram acompanhamento no ambulatório de DII após o diagnóstico da doença.

Terapia imunossupressora foi utilizada por 80,4% dos pacientes na presente coorte, superior ao relatado na literatura, com percentuais de 38% a 58,5% dos casos ^{21, 110, 171, 177}. AZA foi o IMS mais prescrito, utilizado por 78,8% dos pacientes. O percentual de uso de AZA relatado por outros autores variaram de 45,8% a 63,3% ^{96, 103}. O estudo IBSEN relata 22% de uso de AZA na sua casuística ²⁴. Toxicidade pela AZA foi encontrada por Lakatos e cols em 14,3% dos pacientes ⁹⁶, igual ao percentual descrito no presente estudo (14,2%), os quais são inferiores aos de Ramadas e cols (21,7%) ¹¹⁰. Terapia biológica foi utilizada por 29,6% dos pacientes, percentual superior ao relatado por outros estudos cujos valores variaram de 7,8% a 20,9% ^{33, 96, 103, 110}. A literatura descreve um aumento recente do uso de IMS e biológicos em vários estudos ^{96, 110, 113}. Esta pode ser uma explicação para o elevado uso de terapia imunossupressora e biológica nesta coorte. Adicionalmente o local onde o estudo foi realizado é um centro de referencia em DII, sendo outro fator contribuinte para o uso aumentado destes agentes farmacológicos.

Uso de terapia biológica foi associado significativamente a comportamento estenosante na análise multivariada. Esta associação, contudo, não pode ser interpretada como se estes agentes fossem fatores de risco para o desenvolvimento de complicações da DC, mas sim porque estas medicações foram iniciadas tardiamente, quando os pacientes já tinham desenvolvido esta complicação, sendo o surgimento de complicação uma indicação frequente de terapia biológica neste estudo.

Ressecção intestinal foi realizada em 34% dos pacientes desta casuística. Este percentual está dentro dos valores referidos na literatura, uma vez que a taxa de cirurgia abdominal tem ampla variação entre os estudos, com valores que oscilam de 22% a 50%, com tempos de seguimentos variáveis ^{18, 23, 24, 33, 91, 97, 103, 111, 130, 169, 171}. Não obstante, a probabilidade de o paciente ser submetido à cirurgia através da análise de Kaplan-Meier foi de 12,7% em 5 anos e 20,8% em 10 anos, resultados muito inferiores aos relatados em estudos de base-populacional na Europa ^{12, 96, 108, 113}. Os percentuais descritos por estes estudos foram de 27% e 38% por Solberg e cols, de 61% e 71% por Bernell e cols e de 30,1% e 51,6% por Lakatos e cols em 5 e 10 anos, respectivamente ^{12, 96, 108}. Jess e cols relataram um percentual de 63% em 10 anos ¹¹³. A probabilidade inferior de cirurgia encontrado na presente coorte

provavelmente foi influenciada pelo pequeno número de pacientes avaliados na análise de Kaplan-Meier (n= 26), uma vez que foram excluídos todos os pacientes que tinham sido submetidos à cirurgia no momento do diagnóstico da doença (n=35).

As discrepâncias observadas entre os estudos da literatura quanto ao percentual de cirurgia abdominal podem ser decorrentes de diferenças na indicação e no momento de realizar o tratamento cirúrgico, por uma mudança no curso natural da doença ou resultar de uma melhora recente na terapia medicamentosa, com um aumento do uso de IMS mais precoce e início da terapia biológica. Vale salientar que comparações entre os estudos tornam-se difíceis devido aos diferentes tempos de seguimento e metodologias empregadas.

Altas taxas de cirurgia precoce foram observadas na população estudada. Mais da metade dos pacientes tinham sido submetidos à cirurgia no momento do diagnóstico e quase 20% foram operados no primeiro ano após o diagnóstico, indicando uma alta morbidade da doença nos seus estágios iniciais. Este resultado é maior do que o mencionado em outros estudos, cujos resultados variaram de 2,3% a 23,5% de cirurgias realizadas no diagnóstico^{24, 33, 106, 108-110, 130} e de 14,6% a 44% para cirurgias realizadas no primeiro ano do diagnóstico^{33, 91, 96, 108, 110}. Contudo, Aarnio e cols referiram 65% de cirurgia abdominal no primeiro ano do diagnóstico em seu estudo¹⁶⁹. Uma explicação provável para o elevado índice de cirurgia precoce nesta coorte é um retardo no diagnóstico da doença. Os pacientes apresentaram uma complicação intestinal estenosante ou penetrante no momento do diagnóstico em percentual considerável dos casos, muitas vezes sendo diagnosticados durante cirurgia de abdômen agudo. A mediana do tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico no presente estudo foi de 8,1 meses, com um máximo de 20,5 anos, semelhante ao referido por Vind e cols (8,3 meses, máximo de 48 anos)⁶. Embora a mediana do tempo até o diagnóstico de maneira geral não seja longa, sabidamente uma parte destes pacientes foi diagnosticada após já ter decorrido longo período de tempo desde o início dos sintomas. Outros, já diagnosticados, chegaram ao serviço de referência tardiamente, provavelmente por uma deficiência do sistema de saúde em referenciar precocemente os pacientes para um centro especializado. Nestes casos, manejo clínico inadequado no início da doença pode também ser um fator contribuinte ao elevado percentual de cirurgia nos primeiros anos da doença. Diferenças quanto ao momento de realizar a intervenção cirúrgica em comparação a outros locais podem ter influenciado os resultados apresentados.

Na análise multivariada, comprometimento de íleo terminal (L1), comportamento estenosante (B2) e penetrante (B3) e presença de MEI foram fatores de risco para a ocorrência de cirurgia abdominal no presente estudo. Localização em íleo terminal, comportamento estenosante e penetrante foram fatores de risco também mencionados em outros estudos ^{23, 33, 91, 96, 171}. Lakatos e cols encontraram localização ileocolônica da doença como fator de risco adicional para cirurgia ⁹⁶, diferente da presente coorte. O risco tão alto do comportamento penetrante (HR= 25,2) na evolução para cirurgia se explica pelo fato de 84,6% (22/26) dos pacientes com este tipo de comportamento terem sido submetidos à cirurgia nesta casuística, sendo esta forma considerada a mais agressiva. Acometimento colônico não foi um fator protetor para ocorrência de cirurgia nesta coorte como mencionado em outros estudos ^{23, 110, 111}. Este estudo falhou em detectar uma associação entre tabagismo e o subsequente risco de cirurgia. Esta ausência de associação possivelmente se explica pelo pequeno número de pacientes fumantes ativos no presente estudo, que somente mostrou uma tendência a um aumento deste risco.

A severidade da DC pode ser indiretamente avaliada pela taxa de hospitalização. Durante o curso da doença, 78,8% dos pacientes se submeteram a uma ou mais internações hospitalares, percentual levemente superior ao relatado por Ingle e cols (69%) ¹³². Internação no primeiro ano do diagnóstico ocorreu em 60% de todos os pacientes, semelhante ao relatado por Veloso e cols (51%) ⁹¹ e inferior ao descrito anteriormente por Munkolm e cols (83%) ¹⁸¹. Este percentual de hospitalização no primeiro ano provavelmente é retrato do elevado percentual de cirurgia precoce no presente estudo. O valor encontrado de internação/ano-paciente no presente estudo (0,42) foi intermediário entre os valores relatados por Herrinton e cols, que descreveram número de internação/ano-paciente de 0,12 no período de 1998-1999 e de 0,08 no período de 2004-2005 ¹³¹. Diferenças nos percentuais e taxas de hospitalização entre os estudos podem dever-se a populações e tempos de seguimentos distintos. Vale salientar que houve dificuldade em comparar os resultados entre os estudos, uma vez que hospitalização é expressa de maneira diferente pelos autores. Claramente estes resultados destacam a necessidade de mais estudos analisando hospitalizações como objetivos primários.

A mortalidade no presente estudo foi de 3,4% num período de seguimento de 6 anos, percentual semelhante ao mencionado em outros estudos, cujos resultados oscilaram em

torno dos 4%^{33, 97, 134, 182}. Percentual superior foi descrito por outros autores, variando de 5,8% a 19%^{12, 18, 134, 137, 173}. Não foi realizado o cálculo da TMP na presente coorte devido ao pequeno número de pacientes incluídos e o pequeno número de mortes ocorridas. Provavelmente por este mesmo motivo, não foi encontrado, dentre as variáveis pesquisadas, nenhum fator de risco para mortalidade, diferente de alguns estudos que associaram um aumento de mortalidade nos pacientes com idade no diagnóstico maior que 40 anos^{134, 135}. Na presente coorte, um terço das mortes foi relacionado à DC, em concordância com os dados da literatura (30%)¹³⁵.

A sobrevida dos pacientes foi de 97,8% em 5 anos, 96,7% em 10 anos e 91,9% em 20 anos, mostrando uma probabilidade de o paciente estar vivo em 20 anos de doença maior que 90%. Esta taxa de sobrevida foi semelhante à encontrada por Oriuchi e cols, que relataram percentuais de 98,9% em 5 anos, 98,1% em 10 anos e 94,9% em 20 anos⁹⁷; porém foi superior a relatada por Loftus e cols, que foi de 79% em 20 anos¹³⁷.

O presente estudo é uma coorte retrospectiva de pacientes diagnosticados com DC utilizando-se um banco de dados coletado prospectivamente e registro de prontuário médico. Houve também uma busca ativa das informações ausentes ou incompletas com os pacientes no momento da consulta ambulatorial para preencher as informações clínicas do instrumento de coleta de dados previamente elaborado. O diagnóstico foi sistematicamente reavaliado para cada paciente pela equipe de especialistas e todos os pacientes tinham diagnóstico inequívoco de DC. Uma abordagem por uma equipe única de especialistas foi outra característica positiva deste estudo devido à homogeneização no atendimento dos pacientes, com estratégias terapêuticas uniformes.

Esta coorte apresenta a limitação de ser realizada em parte de forma retrospectiva, porém foram utilizados critérios rigorosos na coleta de informações para classificar os pacientes quanto à localização da doença, comportamento, complicações e cirurgia. Foi um estudo realizado em um centro único, o que limita a validade externa do estudo. Contudo o ambulatório de DII do HCPA, local da realização do estudo, tem uma ampla variabilidade de pacientes, desde aqueles muito graves de difícil manejo, encaminhados por ser este serviço um centro de referência, bem como casos de doença leve, encaminhados do nível primário para acompanhamento por um gastroenterologista. Os pacientes são referenciados para o

ambulatório de DII pelo gestor municipal de saúde, portanto a nossa amostra é representativa da expressão fenotípica da DC na comunidade local, o que é uma característica positiva.

Outra limitação deste estudo é o número relativamente pequeno de pacientes incluídos, contudo este foi suficiente para atingir evidência significativa em muitas das variáveis estudadas. Isto é reflexo da provável baixa incidência e prevalência da doença na população brasileira em comparação a outros países, embora valha salientar que o presente estudo foi a coorte de base hospitalar com maior número de pacientes incluídos até o momento em nível nacional. Apesar destas limitações, este estudo forneceu informações importantes, possivelmente representativas da ocorrência da DC no RS. Esta importância é relevante, em face da escassez de estudos nacionais realizados com este objetivo.

10 CONCLUSÕES

- Os pacientes com DC acompanhados no Ambulatório de DII do HCPA são semelhantes quanto aos aspectos demográficos aos pacientes europeus e norte-americanos, exceto pelo percentual inferior de tabagismo ativo.
- O fenótipo no diagnóstico de acordo com a CM mostrou uma predominância da faixa etária entre 17 e 40 anos (A2), a localização mais frequente foi a ileocolônica (L3) e o comportamento predominante foi o inflamatório (B1), semelhante aos estudos realizados na Europa, América do Norte e Ásia, exceto pelo elevado percentual de doença perianal.
- Foi observado no presente estudo que o comportamento clínico dos pacientes evoluiu ao longo do período de seguimento, com mudança observada principalmente em direção à complicação estenosante da doença. Diferente da literatura mundial, evolução para complicação penetrante foi uma ocorrência rara nesta casuística.
- A localização da doença foi um fator preditivo de mudança de comportamento clínico.
- Comprometimento do íleo terminal e TGS com ou sem envolvimento intestinal associado e idade jovem no diagnóstico foram fatores de risco para o desenvolvimento de doença com complicação.

- Localização da doença em íleo terminal e TGS com ou sem envolvimento intestinal associado foram fatores de risco para o desenvolvimento de comportamento estenosante. Presença de granuloma se mostrou um fator de proteção para comportamento estenosante.
- Uso de terapia biológica foi significativamente associada à doença complicada e comportamento estenosante.
- O percentual de MEI foi superior ao relatado na maioria dos estudos, com predominância das manifestações articulares periféricas.
- Corticodependência foi encontrada em 38,5% dos pacientes e corticorresistência em apenas 2,2%.
- Terapia imunossupressora foi iniciada em 80,4% dos pacientes. AZA foi o imunossupressor mais utilizado, tendo como principal indicação corticodependência.
- Terapia biológica foi utilizada por 29,6% dos pacientes. O IFX foi o anti-TNF α mais utilizado e a sua principal indicação foi falha ao tratamento com IMS.
- Os pacientes apresentaram elevado percentual de doença perianal, principalmente no diagnóstico. Fístula perianal e fissura anal foram as lesões mais frequentes.
- Idade jovem no diagnóstico e uso de IMS foram fatores associados ao desenvolvimento de doença perianal.
- Cirurgia abdominal foi realizada em 34,1% dos pacientes e a indicação mais frequente de cirurgia foi obstrução intestinal.
- A probabilidade de o paciente ser submetido à cirurgia abdominal foi inferior ao relatado na literatura mundial. Houve elevado percentual de cirurgia abdominal no diagnóstico e nos primeiros anos da doença.
- Localização ileal da doença, comportamento estenosante e penetrante, e presença de MEI foram fatores preditivos para a ocorrência de cirurgia abdominal na população estudada.
- Mais da metade dos pacientes necessitou de internação hospitalar no primeiro ano do diagnóstico.

- A mortalidade foi de 3,4%, percentual semelhante ao encontrado na literatura mundial. A sobrevida na população do estudo foi alta, em torno de 90% em 20 anos de doença.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, os pacientes com DC acompanhados no ambulatório de DII do HCPA são semelhantes aos pacientes europeus e norte-americanos quanto aos aspectos demográficos, fenótipo no diagnóstico, hospitalização e mortalidade. Contudo diferem destes quanto à evolução do comportamento da doença, percentual de doença perianal e MEI e pelo elevado percentual de cirurgia precoce. Estes pacientes apresentam elevada morbidade inicial da doença, com uma apresentação mais grave no diagnóstico. Estas diferenças podem ser decorrentes do sistema de organização do serviço de saúde regional, ao ocasionar um retardo no diagnóstico, com conseqüente atraso na terapêutica adequada; contudo fatores ambientais ou genéticos provavelmente também estão envolvidos. Estudos futuros são necessários para confirmar estas hipóteses.

12 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Feagan BG, Bala M, Yan S, et al. Unemployment and disability in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:390-5.
2. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
3. Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:2-15.
4. Hovde O, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol* 2012;18:1723-31.
5. Perminow G, Frigessi A, Rydning A, et al. Incidence and clinical presentation of IBD in children: comparison between prospective and retrospective data in a selected Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1433-9.
6. Vind I, Riis L, Jess T, 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;101:1274-82.
7. Canavan C, Abrams KR, Hawthorne B, et al. Long-term prognosis in Crohn's disease: An epidemiological study of patients diagnosed more than 20 years ago in Cardiff. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:59-65.
8. Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM, et al. [Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil]. *Arq Gastroenterol* 2002;39:98-105.
9. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2009;46:20-5.
10. Gaburri PD, Chebli JM, de Castro LE, et al. [Epidemiology, clinical features and clinical course of Crohn's disease: a study of 60 cases]. *Arq Gastroenterol* 1998;35:240-6.
11. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2010;16:2600-3.
12. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-8.
13. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605.
14. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415-22.
15. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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:5-36.
16. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50.

17. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
18. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012;61:1140-5.
19. Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:216-9.
20. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82.
21. Nos P, Garrigues V, Bastida G, et al. Outcome of patients with nonstenotic, nonfistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2004;49:1771-6.
22. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147-55.
23. Chow DK, Leong RW, Lai LH, et al. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:536-41.
24. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2007;42:602-10.
25. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133:1670-89.
26. Hanauer SB, Meyers S. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92:559-66.
27. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:3-12.
28. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:3971-9.
29. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:861-70.
30. Bernstein C. N.; Fried M.; Krabshuis J. H. CH, Eliakim R., Fedail S., Geary R., Goh K. L., Hamid S. KAG, LeMair A. W., Malfertheiner, Ouyang Q., Rey J. F., Sood A., Steinwurz F., Thomsen O. O., Thomson A., G aW. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. *Inflammatory Bowel Disease* 2010;16:112-124.
31. Karlinger K, Gyorke T, Mako E, et al. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000;35:154-67.
32. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
33. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371-83.
34. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002;359:62-9.

35. 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;142:46-54.
36. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i1-15.
37. Loftus EV, Jr., Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:51-60.
38. Bernstein CN. Epidemiologic clues to inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:495-501.
39. Wong SH, Ng SC. What can we learn from inflammatory bowel disease in developing countries? *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:313.
40. Molinie F, Gower-Rousseau C, Yzet T, et al. Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999). *Gut* 2004;53:843-8.
41. Heresbach D, Alexandre JL, Bretagne JF, et al. Crohn's disease in the over-60 age group: a population based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:657-64.
42. Baumgart DC, Bernstein CN, Abbas Z, et al. IBD Around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day 2010--Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:639-44.
43. Damas OM, Jahann DA, Reznik R, et al. Phenotypic manifestations of inflammatory bowel disease differ between Hispanics and non-Hispanic whites: results of a large cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:231-9.
44. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
45. Sands BE. Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2007;42:16-25.
46. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2925-31.
47. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol* 2013;5:237-47.
48. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Inflammatory bowel disease in the elderly is associated with worse outcomes: a national study of hospitalizations. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:182-9.
49. Odes S, Vardi H, Friger M, et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology* 2006;131:719-28.
50. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *Am J Gastroenterol* 2004;99:91-6.
51. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;144:36-49.
52. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut* 2012;61:241-7.

53. Calixto RP, Flores C, Francesconi CF. O Impacto das Doenças Inflamatórias Intestinais na Qualidade de Vida, Ansiedade e Depressão: avaliação através dos questionários Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Short Form health Survey (SF-36) e Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Faculdade de Medicina: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.
54. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:390-407.
55. Ahmed T, Rieder F, Fiocchi C, et al. Pathogenesis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2011;60:553-62.
56. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011;60:631-7.
57. Vatn MH. Natural history and complications of IBD. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:481-7.
58. Bin CM, Flores C, Alvares-da-Silva MR, et al. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, anthropometry, and biochemical markers in assessing nutritional status of patients with Crohn's disease in clinical remission. *Dig Dis Sci* 2010;55:137-44.
59. Flores C. Doença de Crohn - Quadro Clínico e Métodos Diagnósticos. In: Quilici FA, Miszputen SJ, eds. *Guia Prático Doença Inflamatória Intestinal*. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2010:26-32.
60. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Perianal Crohn's disease: classification and clinical evaluation. *Dig Liver Dis* 2007;39:959-62.
61. Ingle SB, Loftus EV, Jr. The natural history of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007;39:963-9.
62. Strong SA. Perianal Crohn's disease. *Semin Pediatr Surg* 2007;16:185-93.
63. Lewis RT, Maron DJ. Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2010;90:83-97, Table of Contents.
64. Ardizzone S, Porro GB. Perianal Crohn's disease: overview. *Dig Liver Dis* 2007;39:957-8.
65. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i36-58.
66. Chaudhri SR, P.S. Surgical management of inflammatory bowel disease. *Surgery* 2008;26:352-356.
67. Schraut WH. The surgical management of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:255-63.
68. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Kane SV, et al. Crohn's is not a 6-week disease: lifelong management of mild to moderate Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10 Suppl 2:S2-10.
69. Papi C, Festa V, Fagnani C, et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig Liver Dis* 2005;37:247-53.
70. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:79-85.
71. Latella G, Papi C. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:3790-9.

72. Hagiú C, Badea R. Applicability of abdominal ultrasonography in inflammatory bowel diseases. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16:205-9.
73. Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB, et al. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum* 2012;55:773-7.
74. Hinojosa J, Nos P, Ramirez JJ, et al. Evolutive pattern in Crohn's disease: a simplified index using clinical parameters predicts obstructive behaviour. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:245-9.
75. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003;52:552-7.
76. Nos P, Hinojosa J, Mora J, et al. Validation of a simplified clinical index to predict evolving patterns in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:847-51.
77. Santana GO, Souza LR, Azevedo M, et al. Application of the Vienna classification for Crohn's disease to a single center from Brazil. *Arq Gastroenterol* 2008;45:64-8.
78. Torres Udos S, Rodrigues JO, Junqueira MS, et al. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arq Gastroenterol* 2010;47:279-84.
79. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.
80. Harvey RF, Bradshaw MJ. Measuring Crohn's disease activity. *Lancet* 1980;1:1134-5.
81. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, et al. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:357-63.
82. Portaria SAS/MS nº 711, de 17 de dezembro de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Crohn. 244 ed: Diário Oficial da União, 2010:104-107.
83. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17 Suppl 2:11-7.
84. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res* 2012;159:313-25.
85. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15-22.
86. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
87. Morrison G, Headon B, Gibson P. Update in inflammatory bowel disease. *Aust Fam Physician* 2009;38:956-61.
88. Simillis C, Jacovides M, Reese GE, et al. Meta-analysis of the role of granulomas in the recurrence of Crohn disease. *Dis Colon Rectum* 2010;53:177-85.
89. Flores C, Francesconi CF, Meurer L. A relevância do marcador imuno-histoquímico CD30 e dos eosinófilos no diagnóstico diferencial das Doenças Inflamatórias Intestinais. Pós-graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013.

90. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:954-64.
91. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, et al. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:306-13.
92. Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999;117:49-57.
93. Blonski W, Buchner AM, Lichtenstein GR. Clinical predictors of aggressive/disabling disease: ulcerative colitis and crohn disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:443-62.
94. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, et al. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3082-93.
95. Hancock L, Beckly J, Geremia A, et al. Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1667-77.
96. Lakatos PL, Golovics PA, David G, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107:579-88.
97. Oriuchi T, Hiwatashi N, Kinouchi Y, et al. Clinical course and longterm prognosis of Japanese patients with Crohn's disease: predictive factors, rates of operation, and mortality. *J Gastroenterol* 2003;38:942-53.
98. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289-97.
99. Chow DKS, J. J., Wu, J. C.; et al. Upper Gastrointestinal Tract Phenotype of Crohn's Disease is Associated with Early Surgery and Further Hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:551-57.
100. Freeman HJ. Long-term natural history of Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:1315-8.
101. Freeman HJ. Long-term prognosis of early-onset Crohn's disease diagnosed in childhood or adolescence. *Can J Gastroenterol* 2004;18:661-5.
102. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.
103. Lakatos PL, Czeglédi Z, Szamosi T, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:3504-10.
104. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2013.
105. Kruis W, Katalinic A, Klugmann T, et al. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: A retrospective analysis. *J Crohns Colitis* 2013;7:e263-70.
106. Latella G, Cocco A, Angelucci E, et al. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis* 2009;41:269-76.

107. de Buck van Overstraeten A, Wolthuis A, D'Hoore A. Surgery for Crohn's disease in the era of biologicals: a reduced need or delayed verdict? *World J Gastroenterol* 2012;18:3828-32.
108. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000;231:38-45.
109. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2712-8.
110. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200-6.
111. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Disease outcome of inflammatory bowel disease patients: general outline of a Europe-wide population-based 10-year clinical follow-up study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006:46-54.
112. Jiang L, Xia B, Li J, et al. Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:212-7.
113. Jess T, Riis L, Vind I, 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;13:481-9.
114. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, et al. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:872-9.
115. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, et al. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:625-33.
116. Swoger JM, Regueiro M. Evaluation for postoperative recurrence of Crohn disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:303-14.
117. Regueiro M. Management and prevention of postoperative Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1583-90.
118. Olaison G, Smedh K, Sjodahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33:331-5.
119. Rutgeerts P. Review article: recurrence of Crohn's disease after surgery - the need for treatment of new lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 Suppl 3:29-32.
120. Swoger JM, Regueiro M. Preventive therapy in postoperative Crohn's disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:337-43.
121. Nguyen GC, Tuskey A, Dassopoulos T, et al. Rising hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the United States between 1998 and 2004. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1529-35.
122. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:110-8.
123. Bernstein CN, Loftus EV, Jr., Ng SC, et al. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 2012;61:622-9.
124. Smyth CM, Picha SB, Rathore O, et al. Increasing rates and changing patterns of hospital admissions for patients with inflammatory bowel disease in Ireland: 1996-2001. *Ir J Med Sci* 2005;174:28-32.

125. Bewtra M, Su C, Lewis JD. Trends in hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:597-601.
126. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, et al. A nationwide analysis of changes in severity and outcomes of inflammatory bowel disease hospitalizations. *J Gastrointest Surg* 2011;15:267-76.
127. Sonnenberg A. Hospitalization for inflammatory bowel disease in the United States between 1970 and 2004. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:297-300.
128. Nabalamba A, Bernstein CN, Seko C. Inflammatory bowel disease--hospitalization. *Health Rep* 2004;15:25-40.
129. Sewell JL, Yee HF, Jr., Inadomi JM. Hospitalizations are increasing among minority patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:204-7.
130. Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, et al. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology* 2011;141:90-7.
131. Herrinton LJ, Liu L, Fireman B, et al. Time trends in therapies and outcomes for adult inflammatory bowel disease, Northern California, 1998-2005. *Gastroenterology* 2009;137:502-11.
132. Ingle SB, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Hospitalizations and Inpatient Corticosteroid use among Crohn's Disease patients from Olmsted county, Minnesota, 1970-2001. *Gastroenterology* 2007;132:A-658.
133. Duricova DP, N.; Elkjaer, M.; Gamborg, M. Overall and Cause-Specific Mortality in Crohn's Disease: A Meta-analysis of Population-Based Studies. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:347-353.
134. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Crohn's disease: increased mortality 10 years after diagnosis in a Europe-wide population based cohort. *Gut* 2006;55:510-8.
135. Romberg-Camps M, Kuiper E, Schouten L, et al. Mortality in inflammatory bowel disease in the Netherlands 1991-2002: results of a population-based study: the IBD South-Limburg cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1397-410.
136. Jess T, Winther KV, Munkholm P, et al. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122:1808-14.
137. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998;114:1161-8.
138. Hanauer SB. Medical management of Crohn's disease: treatment algorithms 2009. *Dig Dis* 2009;27:536-41.
139. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 Suppl 1:i16-35.
140. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1827-1837 e2.
141. Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Early use of immunosuppressives or TNF antagonists for the treatment of Crohn's disease: time for a change. *Gut* 2011;60:1754-63.

142. de Buck van Overstraeten A, Wolthuis A, D'Hoore A. Surgery for Crohn's disease in the era of biologicals: a reduced need or delayed verdict? *World J Gastroenterol*;18:3828-32.
143. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121:255-60.
144. Kim DH, Cheon JH, Park JJ, et al. Clinical outcomes and predictive factors for response after the first course of corticosteroid therapy in patients with Crohn's disease. *Gut Liver* 2013;7:58-65.
145. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-2.
146. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003715.
147. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:379-88.
148. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
149. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2000;118:264-73.
150. Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:841-55.
151. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD000542.
152. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000545.
153. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000067.
154. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:292-7.
155. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1627-32.
156. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
157. Picco MF, Zubiaurre I, Adluni M, et al. Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2754-9.
158. Rutgeerts PVA, G.; Vermeire,S. Optimizing Anti-TNF Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-610.

159. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
160. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33; quiz 591.
161. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
162. Targan SRH, S.B.; van Deventer, S.J.; et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
163. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
164. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
165. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
166. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011;106:685-98.
167. Fernandez-Blanco Hernaiz JI, Monturiol Jalon JM. [When is it too early or too late for surgery in Crohn's disease?]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:35-44.
168. Lu KC, Hunt SR. Surgical management of Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2013;93:167-85.
169. Aarnio MT, Mecklin JP, Voutilainen M. The role of surgery in Crohn's disease: a retrospective analysis from a single hospital. *Scand J Surg* 2010;99:208-12.
170. Singh B, George BD, Mortensen NJ. Surgical therapy of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007;39:988-92.
171. Magro F, Portela F, Lago P, et al. Crohn's disease in a southern European country: Montreal classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1343-50.
172. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:51-7.
173. Triantafyllidis JK, Emmanouilidis A, Manousos O, et al. Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: a follow-up study of 155 cases. *Digestion* 2000;61:121-8.
174. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1153-9.
175. Yi F, Chen M, Huang M, et al. The trend in newly diagnosed Crohn's disease and extraintestinal manifestations of Crohn's disease in central China: a retrospective study of a single center. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1424-9.
176. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, et al. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1691-5.
177. Santana GO, Lyra LG, Santana TC, et al. Crohn's disease in one mixed-race population in Brazil. *World J Gastroenterol* 2007;13:4489-92.
178. Eglinton TW, Roberts R, Pearson J, et al. Clinical and genetic risk factors for perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2012;107:589-96.

179. Wolters FL, Russel MG, Sijbrandij J, et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006;55:1124-30.
180. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106:110-9.
181. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
182. Witte J, Shivananda S, Lennard-Jones JE, et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1272-7.

13 ANEXO A: DOCUMENTO DE COLETA DE DADOS

Identificação

Número do paciente:

Registro:

Dados demográficos

Data de nascimento:

Idade:

Sexo:

Cor da pele:

Tabagismo:

História familiar de doença de DII:

Data do início do acompanhamento:

Data do início dos sintomas:

Data do diagnóstico:

Características Clínicas

Idade do diagnóstico:

Localização da doença:

Granuloma: Sim () Local: Não ()

Comprometimento de reto:

Comportamento inicial:

Comportamento final:

Data da mudança do comportamento:

Doença perianal: Sim () No diagnóstico: Sim ()

Não ()

Tipo de doença perianal:

Manifestações extraintestinais:

Qual:

Depressão () esteatose hepática ()

Doença óssea: osteopenia () osteoporose ()

Tratamento medicamentoso

Uso de corticoide no diagnóstico: Sim () Não ()

Corticod dependente () Corticorresistente ()

Uso de azatioprina: atual () prévio () Nunca usou ()

Início:

Indicação:

Efeitos colaterais:

Motivo da suspensão:

Uso de metotrexato: atual () prévio () Nunca usou ()

Início:

Indicação:

Efeitos colaterais:

Motivo da suspensão:

Uso de infliximabe: atual () prévio () Nunca usou ()

Início:

Indicação:

Efeitos colaterais:

Motivo da suspensão:

Uso de adalimumab: atual () prévio () Nunca usou ()

Início:

Indicação:

Efeitos colaterais:

Motivo da suspensão:

Hospitalização

Hospitalização: Sim () Não ()

No primeiro ano do diagnóstico: Sim () Não ()

Número de internações:

Datas das internações:

Cirurgia abdominal

Cirurgia abdominal: Sim () Não ()

Data da primeira cirurgia:

Indicação:

Tipo de cirurgia:

Número de intervenções:

Apendicectomia prévia: Sim ()

Não ()

Data:

Mortalidade

Óbito: Sim ()

Não ()

Data:

Causa:

14 ANEXO B: TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA – FAMED
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E
HEPATOLOGIA

Termo de Compromisso de Utilização de Dados

Título do projeto: EVOLUÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE CROHN NO CENÁRIO DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA BRASILEIRO

Pesquisadores responsáveis: Kátia Simone Cezário de Barros e Carlos Fernando de Magalhães Francesconi

Telefone para contato: (51) 3359-8307 (Serviço de Gastroenterologia do HCPA)

Local da coleta de dados: Serviço de Gastroenterologia e Ambulatório de DII do HCPA

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas exclusivamente para a realização do projeto, somente com fins científicos. As informações somente serão divulgadas de forma anônima e serão mantidas no Serviço de Gastroenterologia por um período de 5 anos sob a responsabilidade do pesquisador responsável. Este projeto de pesquisa será revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Porto Alegre, 05 de abril de 2011.

Kátia Simone Cezário de Barros
CRM 31224

Carlos Fernando de Magalhães Francesconi
CRM

**Evolution of clinical behavior in Crohn's Disease: factors associated with complicated
disease**

Kátia Simone Cezário de Barros; Cristina Flores; Carlos Fernando Francesconi.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Institution

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Medical School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Postgraduate Program: Gastroenterology and Hepatology Sciences

Corresponding Author:

Kátia Simone Cezário de Barros

Address: Rua Mário Leitão, 60, Ap.1004

ZIP Code: 90690-425 – Petrópolis

Porto Alegre/RS/Brasil

Telephone: 55-51- 93266521

e-mail: kscbarros@gmail.com

ABSTRACT

Background: Definition of Crohn's disease (CD) phenotypes is important to define care strategies for patients.

Aim: To evaluate the long-term evolution of patient disease phenotypes and determine the main predictive factors for this evolution in a cohort with CD in southern Brazil.

Methods: Data from 179 patients was retrospectively collected from a prospective database. Montreal Classification was used. The Kaplan-Meier method was used to estimate the cumulative probability of complication development. Cox Regression for multivariate analyses was applied. Research was approved by the Institutional Review Board.

Results: Female: 54.2%. At diagnosis: mean age: 32.7(\pm 13.7)yr; phenotype distribution by age: A1=11.2%, A2=60.3%, A3=28.5%; location: L1=23.5%, L2=26.8%, L3=37.4%, L4=2.8%, L1_{L4}=6.7%, L2_{L4}=1.7%, L3_{L4}=1.1%; behavior: B1=60.3%, B2=26.8%, B3=12.9%; median follow-up time: 73 months (32.5-118.7mo). Behavior change: from B1 to B2 26.8% and to B3 2.8%. Behavior at follow-up period end: inflammatory 42.5%, stricturing 43%, penetrating 14.5%. Perianal disease: 46.4%. Cumulative probability of being complication-free in 5, 10 and 20 years was 88.4%, 65% and 47.3%, respectively. Significant association with complicated disease after multivariate analysis: disease located in L1 and L4, age at diagnosis less than 17 yr; stricturing: disease located in L1 and L4, use of biological therapy, granuloma; perianal disease: age at diagnosis less than 17 years, use of immunosuppressive therapy.

Conclusion Clinical behavior altered over time with a change to stricturing pattern the most frequent complication; penetrating pattern remained stable throughout the patient disease.

Age at diagnosis and location of the disease were determinants of clinical behavior modification.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Montreal Classification, complication of Crohn's disease.

1. INTRODUCTION

Crohn's disease is associated with periods of activity interspersed with periods of clinical remission^{1,2}. The persistent or intermittent inflammatory process causes irreversible intestinal structural damage, culminating in disease complication and the need for surgery³.⁴. Stratification of patients into subgroups with distinct clinical phenotypes is fundamental for defining the disease management and prognosis, and for conducting clinical studies^{5,6}. The Montreal Classification (MC) categorizes patients according to age at diagnosis (A), disease location (L), and clinical behavior (B), associated with modifiers for perianal disease and upper gastrointestinal tract (UGI) disease^{5,6}.

There are many studies demonstrating that CD is an evolutive process and changes its behavior over time⁷⁻¹². The inflammatory pattern represents an early and initial form of the disease, however, nearly half of all patients develop stricturing or penetrating intestinal complications after 10 years of the disease^{2, 8, 11-14}. The influence of genetic and environmental factors in the evolutionary pattern of the disease are known, yet these factors currently remain poorly understood^{3, 15}.

This cohort study included CD patients from a specialist reference center for inflammatory bowel disease (IBD) in southern Brazil, presenting possibly distinct genetic characteristics and environmental influences from the populations studied to date. The aim of the study was to evaluate the evolution of the disease clinical phenotype over time, as well as the need for abdominal surgery, and to determine the main predictive factors for this disease progression.

2. MATERIALS AND METHODS

This research is a retrospective cohort study with prospective follow-up.

Patients with CD attending the IBD outpatient clinic of the Gastroenterology Service at the Clinicas Hospital, Porto Alegre (*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*) (HCPA) were studied. All patients had their first consultation in the period between 1st January 2005 and 30th April 2012.

Included patients had an unequivocal diagnosis of CD based on their clinical history, physical examination, and laboratory, radiological, endoscopic and histological tests, corroborated by the clinical evolution. The exclusion criteria covered those patients whose medical records information was incomplete or inaccurate, and that could not be collected prospectively due to loss of follow-up.

From November 2006, all clinical information pertaining to CD patients treated at the institution were organized and stored on a database independently from hospital records. A data collection instrument was organized, *a priori*, for the purposes of this research and detailed all information needed for collection to respond to the research questions. In circumstances where this information was not present in the database or hospital records, the patients were approached directly to clarify any doubts.

The data collected included: age, gender, family history of IBD, race, age at diagnosis, date of initial diagnosis, date of symptoms onset, history of smoking, disease location, clinical behavior at presentation and with disease evolution, presence of perianal disease and other complications, presence of extraintestinal manifestations (EIM), use of immunosuppressant medication (IMS) and biological agent, corticosteroid dependency, presence of granuloma in biopsies, and surgeries performed.

2.1 Classification and Definition

All patients were classified according to the MC upon first diagnosis and at the end of the follow-up period. Disease location and behavior according to this classification are specified in Table 1.

Table 19: Definition of location and behavior of CD according to the Montreal Classification ⁶.

Location (L)	
L1	disease limited to the terminal ileum with or without extension to the cecum
L2	disease in any segment of the colon between the cecum and the rectum, without involvement of the small intestine or UGI
L3	disease limited to the terminal ileum with or without involvement of the cecum, associated with any location between the ascending colon and the rectum
L4	disease location proximal to the terminal ileum (esophagus, gastroduodenal, jejunum and proximal ileum)
Behavior (B)	
B1	uncomplicated disease without evidence of stricturing or penetrating disease
B2	presence of constant luminal narrowing demonstrated through radiologic analysis, endoscopy or surgery, combined with prestenotic dilation and/or obstructive signs and symptoms
B3	presence of abdominal fistulas (internal or enterocutaneous), inflammatory mass and/or intra-abdominal abscesses

Disease location was determined through endoscopic (upper digestive tract endoscopy and ileocolonoscopy) and radiologic exams (X-ray of small bowel transit, barium enema, entero-tomography or entero-resonance). For the purposes of this evaluation, the presence of any oral mucosal lesions or ulceration in the endoscopic exams and/or alterations of raised mucosa, parietal thickening or stricturing in the radiologic exams were considered as a compromised segment. For classification purposes, the maximum extent of intestinal involvement at any time was considered, and in the case of patients with intestinal resection,

the maximum extent involved before the first resection. For those patients who underwent intestinal resection at diagnosis, the evaluation of disease location was made based on the surgical description and anatomopathological examination of the resected segment.

The first display of stricturing or penetrating pattern was considered as the occurrence date of behavior change in patients with standard non-stricturing/ non-penetrating disease. For those patients developing over time a stricture and subsequently a fistula in the same intestinal segment, it was considered as stricturing disease when the interval between the two events was more than 1 year; otherwise the disease was considered to be penetrating. Any peritonitis, even when a perforation was not found by laparotomy, was considered as a penetrating complication, however, postoperative and endoscopic complications were not considered. Complicated disease was defined as the development of stricturing (B2), penetrating abdominal (B3) and perianal disease.

Perianal disease was defined as the occurrence of perianal fistulas, fissures, ulcers, giant inflammatory skin tags, anal canal strictures, perianal abscess, and rectovaginal fistula. Hemorrhoidal disease was not considered to be perianal disease for this study.

If the original radiographic, endoscopic and surgical descriptions were not available for patients who were referred to our service, then only the first well-documented complication obtained through our service was considered.

Two specialists reviewed the medical records to assess the occurrence of complications, with discrepancies being resolved after discussion. All patients were monitored by the same team of specialists throughout the study.

Disease duration was deemed to be the period of time between the diagnosis date and the end date for monitoring, end of the study period or date of death. Duration of symptoms

until diagnosis was defined as the time interval between the onset of symptoms and the diagnosis date.

The EIM considered in the analysis were axial or peripheral arthropathy, primary sclerosing cholangitis, ocular manifestations, oral ulcers, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, nephrolithiasis, cholelithiasis and thromboembolism.

Abdominal surgery was considered in cases where there was an intestinal segment resection or diversion of the bypass of intestinal transit. Diagnostic laparoscopy without resection was not considered as surgery. Time of evolution for surgery was deemed as the time between the CD diagnosis and the date of the first intestinal resection due to disease.

3 STATISTICAL ANALYSIS

Results were entered into an Excel software database and analyzed using SPSS, version 18. Qualitative variables were presented as absolute and relative values, and comparisons were made using Pearson's chi-square test. Continuous data were described as mean \pm standard deviation or median and interquartile range (percentiles 25-75), and compared by tests of the means or medians (Student's t-test and ANOVA or the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test, respectively). Kaplan-Meier analysis was used to estimate the cumulative probability of CD complications. A Cox regression multivariate analysis was carried out to control confounding factors. The criteria for inclusion of a variable in the model was a p-value <0.2 in the bivariate analysis. The level of statistical significance adopted was set at $\alpha=0.05$ ($p < 0.05$).

4 ETHICS CONSIDERATIONS

The project was approved by the Research Ethics Committee of HCPA.

5 RESULTS

The sample consisted of 181 patients with CD, with 2 patients excluded from the analysis due to missing data.

5.1 Demographic data

Data from 179 consecutive patients was analyzed. The sample characteristics are presented in Table 2. A large predominance of Caucasians was observed. The peak age of diagnosis occurred in the third decade of life. The mean age of patients when diagnosed was 32.7 ± 13.7 years, with the youngest being 6 years and the oldest being 76 years. A diagnosis in individuals aged greater than or equal to 60 years occurred in 2.8% (5/179) of the sample. The median disease duration was 92.3 months (48.7-160.3mo), with a minimum time of 1 month and maximum of 389.6 months. The median duration of symptoms prior to diagnosis was 8.1 months (3-36.5mo), with a minimum of zero and maximum of 246 months. Eighteen patients (10%) missed the follow-up during the study.

Table 20: Demographic data of patients with Crohn’s disease included in the study.

Variables*	
Age at study end (years)	41.8 ± 14.1
Female	54.2% (97/179)
Race	
Caucasian	85.5% (153/179)
Mixed-race	8.9% (16/179)
Black	5.6% (10/179)
Family history of IBD	11.4% (20/176)
Current smoker	19.8% (35/177)
Mean age at initial diagnosis (years)	32.7 ± 13.7
Follow-up time (months)	73.0 (32.5-118.7)
Disease duration (months)	92.3 (48.7-160.3)

* Continuous described by mean ± standard deviation or median (percentiles 25-75)

5.2 Montreal classification

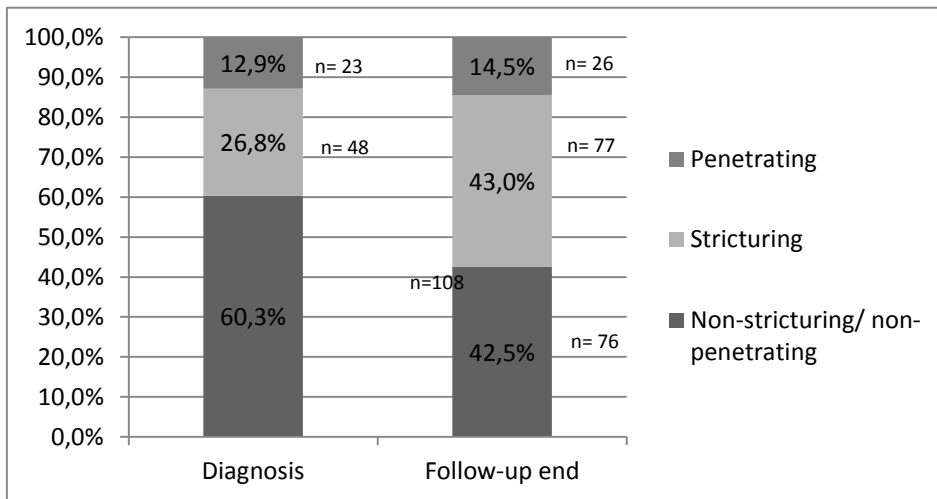
The distribution of patients according to the MC upon diagnosis is detailed in Table 3. Involvement of the UGI associated or not with intestinal disease totaled 22 patients (12.3%). The rectum was compromised in 42.5% (76/179) of individuals in the study.

Table 21: Distribution of patients according to the Montreal Classification upon diagnosis (n=179).

Age at diagnosis (A)	Location (L)	Behavior (B)
A1 = 11.2% (20)	L1= 23.5% (42)	B1= 60.3% (108)
A2= 60.3% (108)	L2= 26.8% (48)	B2= 26.8% (48)
A3= 28.5% (51)	L3= 37.4% (67)	B3= 12.9% (23)
	L4= 2.8% (5)	Perianal disease = 34.1% (61)
	L1 _{L4} = 6.7% (12)	
	L2 _{L4} = 1.7% (3)	
	L3 _{L4} = 1.1% (2)	

The distribution related to disease pattern at the end of the study was: 42.5% (76) standard non-stricturing/non-penetrating, 43% (77) stricturing and 14.5% (26) penetrating. There was a change in the non-stricturing/ non-penetrating behavior, leading to an increase in stricturing patients of 26.8% (29/108) and penetrating patients of 2.8% (3/108), as shown in Figure 1. The median time for disease progression to stricturing and penetrating complications was 199 months (106-292).

Figure 18: Progression of CD behavior from diagnosis to end of the follow-up period.



Comparisons of the three CD clinical behavior groups with demographic, clinical and surgical variables are detailed in Table 4.

Table 22: Correlation of demographic, clinical and abdominal surgery variables with CD behavior at the end of follow-up.

Variables*	All (n= 179)	Inflammatory (n= 76)	Stricturing (n= 77)	Penetrating (n= 26)	p
Disease duration (months)	92.3 (48.7- 160.3)	80.1 (40.8- 135.9)	111.6 (64.4- 176.5)	106.1 (65.7- 178.8)	0.044
Female	54.2% (97)	61.8% (47)	51.9% (40)	38.5% (10)	0.103
Current smoker	19.8% (35/177)	27% (20)	27.3% (21)	15.4% (4)	0.802
Age at initial diagnosis					
A1	11.2% (20)	11.8% (9)	13% (10)	3.8% (1)	0.359
A2	60.3% (108)	55.3% (42)	59.7% (46)	76.9% (20)	
A3	28.5% (51)	32.9% (25)	27.3% (21)	19.2% (5)	
EIM	58.7% (105)	55.6% (43)	63.6% (49)	53.8% (14)	0.562
Location					
L1	23.5% (42)	14.5% (11)	28.6% (22)	34.6% (9)	<0.001
L2	26.8% (48)	42.1% (32)***	16.9% (13)	11.5% (3)	
L3	37.4% (67)	40.8% (31)	35.1% (27)	34.6% (9)	
L4**	12.3% (22)	2.6% (2)	19.5% (15)***	19.2% (5)	
Perianal disease	46.4% (83)	44.7% (34)	49.4% (38)	42.3% (11)	0.768
Abdominal surgery	34.1% (61)	6.5% (4)	57.3% (35)***	36.1% (22)***	<0.001
Corticosteroid dependent	38.5% (69)	31.6% (24)	44.2% (34)	42.3% (11)	0.255
Use of IMS	80.4% (144)	84.2% (64)	77.9% (60)	76.9% (20)	0.548
Use of biological agent	29.6% (53)	26.3% (20)	31.2% (24)	34.6% (9)	0.671
Granuloma	41.6% (74/178)	36.8% (28)	46.1% (35)	42.3% (11)	0.513

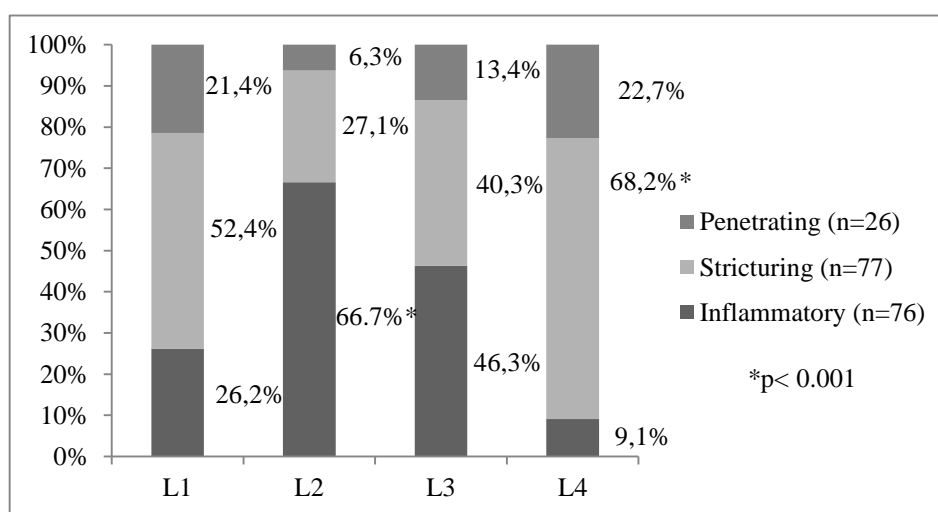
*Continuous described as mean ± standard deviation or median (percentiles 25-75).

** Includes all patients with UGI disease associated or not with intestinal disease (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}) due to the small number of patients in each group.

***Statistically significant association by the residuals test, adjusted to 5% significance.

Location was correlated with the clinical behavior of the disease, as shown in Figure 3. Stricturing was the complication found most frequently in the disease affecting the UGI, with or without intestinal involvement. The inflammatory pattern was the most commonly encountered behavior in the CD of the colon ($p < 0.001$).

Figure 19: Distribution of CD behavior at the end of the follow-up period, according to disease location.



L1: terminal ileum, L2: colon, L3: ileocolic region, L4: UGI with or without intestinal disease.

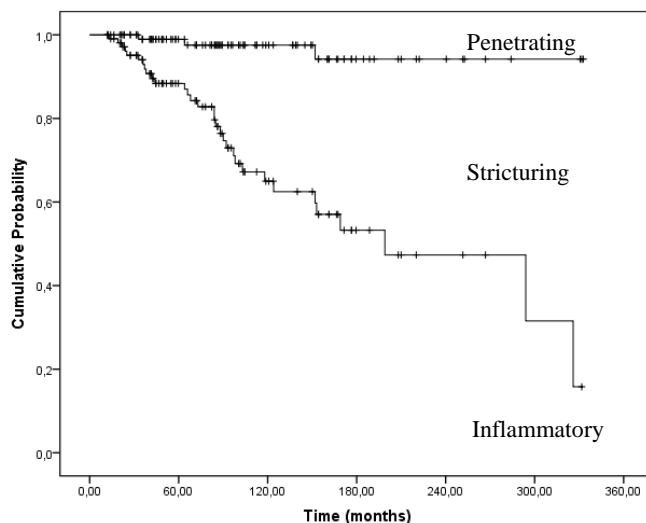
5.3 Perianal disease

Perianal disease affected 46.4% (83/179) of patients. Of these, it was present at first diagnosis in 73.5% (61/83) of cases, whilst 26.5% (22/82) went on to develop perianal involvement after diagnosis.

5.4 Probability of progression to stricturing and penetrating complications

Figure 4 presents the Kaplan-Meier curve estimating the probability of a patient remaining free from stricturing or penetrating complication. It shows graphically the proportion of patients free from complication in a time period of 5, 10, 15 and 20 years after diagnosis. It can be seen that a non-stricturing/ non-penetrating pattern was maintained in 88.4%, 65%, 53.2% and 47.3% of cases, respectively. Penetrating behavior was responsible for the smallest number of complications and stayed stable over time, remaining absent in 98.9% of patients at 5 years, 97.5% at 10 years and 94.2% at both 15 years and 20 years. In other words, when analyzing the risk of developing complications, the stricturing form was the most frequent in this sample, with the risk of developing it estimated at 11.6%, 35%, 46.8% and 52.3% of patients at 5, 10, 15 and 20 years, respectively.

Figure 20: Kaplan-Meier curve estimates the probability of a patient remaining free from a penetrating (upper curve) or stricturing and penetrating (lower curve) complication in 108 non-stricturing/ non-penetrating CD patients, from initial disease diagnosis.



5.5 Predictors of stricturing and penetrating complication

The Cox Regression Model selected age at diagnosis, disease location, corticosteroid dependency, and the use of biological agents as variables that are potentially associated with intestinal complication. The occurrence of a complication (stricturing and penetrating) was significantly associated with disease location in the terminal ileum and in the UGI, and with age at diagnosis of less than 17 years, and having a tendency to relate with diagnosis age between 17 years and 40 years, as shown in Table 5.

Table 23: Cox Regression analysis using *Backward extraction method for variables associated with complicated disease**

Variables	Complicated disease	
	HR (CI 95%)	p
Age at initial diagnosis		
A1	5.31 (1.05 – 26.8)	0.043
A2	4.24 (0.97 – 18.6)	0.055
A3	1	
Location		
L1	6.95 (1.91 – 25.3)	0.003
L2	1	
L3	2.33 (0.84 – 6.46)	0.103
L4**	7.04 (1.48 – 33.5)	0.014
Corticosteroid dependency	1.92 (0.91 – 4.07)	0.087
Use of biological therapy	2.36 (0.99 – 5.58)	0.051

HR=Hazard Ratio; CI95%= 95% confidence interval

*Variables excluded from the final model: gender, perianal disease, EIM, use of IMS, and granuloma

**Includes all patients with UGI disease associated or not with intestinal disease (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}) due to the small number of patients in each group.

The Cox Regression model selected involvement of the ileum and the UGI, presence of granuloma, and use of biological therapy as variables significantly associated with

stricturing complication, as shown in Table 6. No factor was associated with penetrating behavior in both the bivariate and multivariate analysis.

Table 24: Cox Regression analysis using *Backward extraction method for variables associated with stricturing complication.**

Variables	Stricturing behavior	
	HR (CI 95%)	p
Location		
L1	4.73 (1.24 – 18)	0.023
L2	1	
L3	1.54 (0.55 – 4.31)	0.414
L4**	5.73 (1.20 – 27.4)	0.029
Use of biological therapy	3.64 (1.44 – 9.16)	0.006
Granuloma	0.41 (0.19 – 0.91)	0.028

HR=Hazard Ratio; CI95%= 95% confidence interval

* Variables excluded from the final model: gender, age, perianal disease, use of immunosuppressor and corticosteroid dependency.

** Includes all patients with UGI disease associated or not with intestinal disease (L4, L1_{L4}, L2_{L4}, L3_{L4}) due to the small number of patients in each group.

5.6 Predictors for perianal disease

Bivariate analysis found a significant association between age at initial diagnosis and development of perianal disease. In group A1, 80% of patients presented perianal disease, in contrast to patients in groups A2 and A3 who presented 51.9% and 21.6% (p<0.001), respectively.

The Poisson regression model selected age at initial diagnosis of less than 17 years [RR= 4.18 (1.40-12.5), p = 0.010] and use of IMS [RR= 9.02 (1.05 – 77.3), p= 0.045] as variables significantly associated with perianal disease.

5.7 Abdominal surgery

Abdominal surgery was performed on 34.1% (61/179) of patients. Surgery was made at the moment of diagnosis of the disease in 50.8% (31/61) of these patients; during disease progression in 42.6% (26/61) of cases, and prior at diagnosis in 6.6% (4/61) of these patients. Of the 26 patients who underwent surgery after disease diagnosis, 5 (19.3%) were operated on in the first year after diagnosis, 3 (11.5%) in the second year, 3 (11.5%) in the third year, and 15 (57.7%) after the third year. The median time for progression to surgery after diagnosis for these patients was 44.1 months (13.7-91mo). In the first 5 years after diagnosis 83.6% of patients had undergone surgery.

6 DISCUSSION

Knowing the clinical profile of CD in a country whose population is genetically distinct from those previously described in other studies and with environmental variables specific to developing countries, can help in understanding this disease that is globally distributed. Knowing the phenotype expression of the disease is fundamental for making therapeutic decisions and disease management.

The clinical profile of patients in the diagnosis and progression of this cohort was distinct from the literature. They initially presented a more serious disease with the presence of complications in almost half of cases, with a high percentage of perianal disease and a large proportion of patients undergoing surgery early. The frequency of development of complications was similar to that described by several authors ^{2, 10, 12, 14, 16, 17}. However, the

great majority of disease cases developed into stricturing behavior, with evolution to penetrating complications being a rare occurrence in this sample, unlike in the international literature^{7-10, 12, 13, 16, 18, 19}.

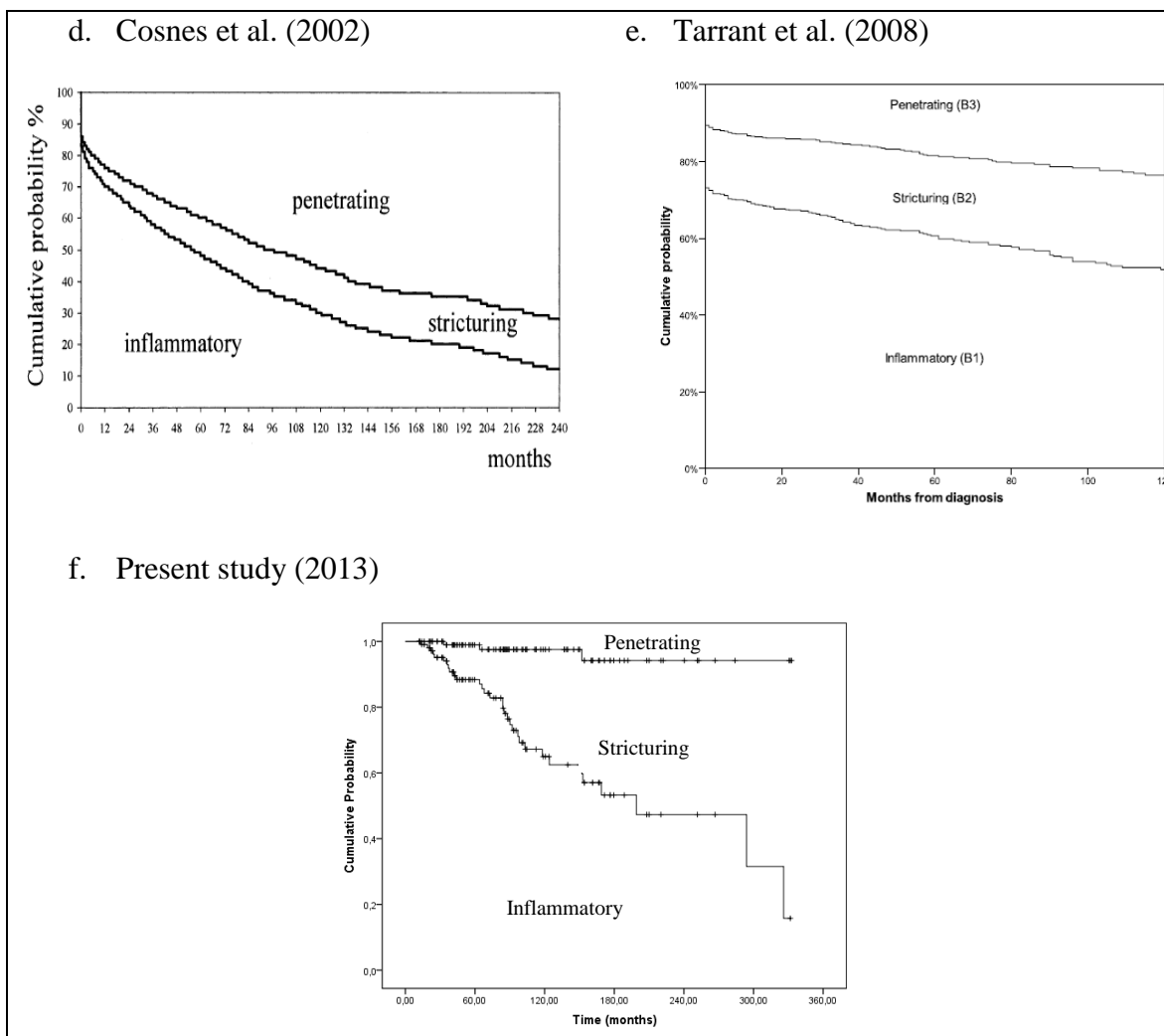
Employing the MC on this sample showed a predominance of patients with an initial diagnosis age of between 17 and 40 years (A2), disease localized in the ileocolic region (L3), and non-stricturing/ non-penetrating pattern (B1) at diagnosis. This result was similar to that described by various authors, both in relation to age of diagnosis^{12, 13, 20-22}, the location^{7, 9, 11, 13, 14, 17, 23-29} and disease behavior^{2, 7, 13, 17, 26, 29}. The percentage of UGI involvement reported in this cohort was similar to Cosnes et al. (10%)⁷ and higher than the majority of studies, which refer to values between 4% and 7%^{10, 11, 14, 16, 17, 19, 24, 27}. Diagnosis of the non-stricturing/ non-penetrating pattern has been described in higher percentages in some studies, with values ranging from 73% to 81.4%^{10, 12, 20, 22, 27}.

The evolution from the non-stricturing/ non-penetrating pattern to disease with complication occurred in 29.6% of patients, of which the majority progressed to the stricturing pattern (26.8%) and the minority to the penetrating form (2.8%). The penetrating form varied from 12.9% at initial diagnosis to 14.5% at the end of the follow-up period. Cosnes et al. evaluated the evolution of disease behavior in 2002 patients. Progression to complicated disease occurred in 60% of cases, with 47% being penetrating and 13% being stricturing form, according to the Vienna Classification (VC)⁸. If isolated perianal involvement were excluded from the penetrating disease category, the percentage of evolution to the penetrating form would reduce to 25.6%, even so, much higher than that found in the present study (2.8%). This difference may be partly due to the follow-up time of the Cosnes et al. study, which was longer than for this present cohort (8.6 vs. 6.1 years).

In a more recent study, the same authors found an evolution of 16% from the non-stricturing/non-penetrating pattern of the disease to the stricturing form, and 19.7% to the penetrating disease, using the MC⁷. Other authors have also found a predominance of penetrating pattern disease after varying periods of follow-up^{12, 16, 19, 21, 26}. Nos et al. pointed out that by excluding perianal fistula from the penetrating behavior category, the percentage of this pattern reduced from 22% to 5.5%¹¹.

The Kaplan-Meier analysis estimates the probability of patients remaining without a stricturing or penetrating intestinal complication over the course of the disease. Two previous studies have conducted this analysis, with their results differing from those encountered in this present cohort^{8, 20}. Cosnes et al., using the VC, found a probability of patients being free from intestinal complication of 48% at 5 years and 12% at 20 years, and the probability of being without a penetrating complication of 60% at 5 years and 30% at 20 years after diagnosis⁸. Tarrant et al. reported 56% of patients free from a complication and 75% free from penetrating disease at 10 years, using the MC²⁰. In this present cohort, the probability of patients being without a complication was 88.4% at 5 years, 65% at 10 years, and 47.3% at 20 years. The graphical presentation of the results for this sample and those for Cosnes et al. and Tarrant et al. are shown in Figure 5. The cumulative risk for developing complicated disease within 20 years was 52.3% in this study, less than for Cosnes et al. (88%)⁸, while the risk of developing the penetrating form did not change over time.

Figure 21: Kaplan-Meier curves estimating the probability of patients being free from a penetrating complication or a stricturing and penetrating complication.



The percentage change in CD complications described in the literature may be due to the type of classification and methodology used in the various studies. The use of strict criteria in this present study for the classification of patients probably contributed to the small percentage of penetrating disease. The emergence of a fistula at any moment in the evolution was not considered as an alteration from stricturing behavior to penetrating in this study. Different criteria were used by other authors ^{2, 7-9, 13, 14, 16, 18, 20}. However, this fact alone does

not appear to explain the difference encountered. It is possible that the disease course in this population really is different to other countries.

The change in disease behavior from inflammatory pattern to stricturing or penetrating is strongly influenced by the initial location of the disease^{8, 10, 12, 16, 17, 19, 20, 30}. In the present study, age at diagnosis of less than 17 years and involvement of the terminal ileum and UGI, with or without intestinal involvement, were significantly associated with progression to complicated disease. The association between age at diagnosis (A1) and complicated disease has not yet been described by other authors. In contrast, several authors have reported an association between disease location in the small intestine and progression to complicated disease^{8, 12, 17, 20}.

The location of disease in the ileum and in the UGI, and use of biological therapy are factors associated with the development of stricturing behavior in the multivariate analysis. On the contrary, granuloma proved to be a protective factor for this evolution, a relationship not currently mentioned in the literature. Many authors have also described a significant association between ileal disease location and stricturing disease^{2, 8, 16, 20}. The relationship between the use of biological agents and stricturing behavior may result from the delayed start of these medications at a time when the patients already present disease complications. Furthermore, disease with complication was a frequent indication for biological therapy use in this study. No risk factor was associated with penetrating behavior, probably due to the very small number of patients analyzed.

There was a relationship between young age at diagnosis and the occurrence of perianal disease in this study sample. This association has been recently reported by Eglinton et al.³¹. Immunosuppressive therapy was also associated with perianal disease. This relationship probably occurred because perianal disease is an important and frequent indication for the

use of immunosuppressive medication. Veloso et al. also found a significant relationship between perianal disease and the use of IMS in their study¹⁹.

A high percentage of disease with stricturing or penetrating intestinal complication at diagnosis, together with the increased proportion of early surgery in this cohort is possibly due to later diagnosis in our population. Another explanation for these findings may be the late arrival of these patients to a reference service, probably due to a deficiency in the healthcare system resulting in a lack of timely referral of patients to a specialist center. In these cases, inadequate clinical management at an early stage in the disease may also be a contributing factor to the high percentage of complications and surgery in the first years of the complaint.

The limitations of this study lie in the fact that it was performed retrospectively and in a single center, limiting its external validity. Despite this, this research provides important and potentially representative information of the regional occurrence of CD. This contributes to a better understanding and characterization of this disease in our population and enables the comparison of data with studies conducted in other countries.

In conclusion, CD behavior changed over the course of the disease with progression to the stricturing form being the most frequent complication in this cohort. The penetrating pattern remained almost stable over time. The age at initial diagnosis and disease location were found to be determining factors for the modification of clinical behavior. The patients monitored at this reference center presented a more severe clinical profile at diagnosis with a raised percentage of complication, perianal disease and early surgery, demonstrating high initial disease morbidity. These differences may arise from a delay in diagnosis, with a

consequent delay in receiving adequate therapy, although environmental and genetic factors are possibly also involved. Future studies are needed to confirm these hypotheses.

7 REFERENCES

1. Louis E, Belaiche J, Reenaers C. Do clinical factors help to predict disease course in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2010;16:2600-3.
2. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-8.
3. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380:1590-605.
4. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1415-22.
5. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
6. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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:5-36.
7. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012;61:1140-5.
8. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50.
9. Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:216-9.

10. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82.
11. Nos P, Garrigues V, Bastida G, et al. Outcome of patients with nonstenotic, nonfistulizing Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2004;49:1771-6.
12. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139:1147-55.
13. Chow DK, Leong RW, Lai LH, et al. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:536-41.
14. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2007;42:602-10.
15. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:390-407.
16. Louis E, Michel V, Hugot JP, et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003;52:552-7.
17. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, et al. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:3504-10.

18. Papi C, Festa V, Fagnani C, et al. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Dig Liver Dis* 2005;37:247-53.
19. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, et al. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:306-13.
20. Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, et al. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3082-93.
21. Torres Udos S, Rodrigues JO, Junqueira MS, et al. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arq Gastroenterol* 2010;47:279-84.
22. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59:1200-6.
23. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, et al. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998;114:1161-8.
24. Santana GO, Souza LR, Azevedo M, et al. Application of the Vienna classification for Crohn's disease to a single center from Brazil. *Arq Gastroenterol* 2008;45:64-8.
25. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:51-7.
26. Magro F, Portela F, Lago P, et al. Crohn's disease in a southern European country: Montreal classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1343-50.

27. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371-83.
28. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650-6.
29. Yi F, Chen M, Huang M, et al. The trend in newly diagnosed Crohn's disease and extraintestinal manifestations of Crohn's disease in central China: a retrospective study of a single center. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1424-9.
30. Herrinton LJ, Liu L, Fireman B, et al. Time trends in therapies and outcomes for adult inflammatory bowel disease, Northern California, 1998-2005. *Gastroenterology* 2009;137:502-11.
31. Eglinton TW, Roberts R, Pearson J, et al. Clinical and genetic risk factors for perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2012;107:589-96.