

OUTUBRO/DEZEMBRO 1993

ARTIGOS ORIGINAIS

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA
DE CRÖHN EM 140 PACIENTES NO SERVIÇO
DE COLO-PROCTOLOGIA DO HCFMUSPMAGALY GEMIO TEIXEIRA
ANGELITA HABR-GAMA
CLÓVIS K. TAKIGUTI
CARLOS BRUNETTI NETTO
HENRIQUE WALTER PINOTTI

TEIXEIRA MG, HABR-GAMA A, TAKIGUTI CK, BRUNETTI NETTO C & PINOTTI HW - Aspectos epidemiológicos da doença de Cröhn em 140 pacientes no Serviço de Colo-Proctologia do HCFMUSP. Rev bras Colo-Proct, 1993; 13(4): 128-132

RESUMO: Foram estudados 140 pacientes com doença de Cröhn no período de 1984 a 1993, sendo 82 do sexo feminino. A idade variou entre nove e 73 anos, com média de 30,6 anos. Cento e vinte e um pacientes eram brancos, 11 pardos, quatro pretos e quatro amarelos. O acometimento de intestino delgado foi mais freqüente em mulheres e a enterocolite, em homens. A manifestação perianal isolada ocorreu em quatro pacientes do sexo masculino. Quanto à nacionalidade, 136 pacientes eram brasileiros, com pais e avós brasileiros respectivamente em 88,6% e 78,8% dos casos. Sessenta e um deles (43,5%) tinham escolaridade correspondente ao segundo grau e/ou ao curso universitário. Seis pacientes apresentavam outros parentes com doença inflamatória intestinal. Oitenta e sete pacientes foram operados 166 vezes no período médio de seguimento de 8,03 anos. Oitenta e três pacientes foram internados 231 vezes para tratamento clínico. A mortalidade foi de 3,6%.

UNITERMOS: epidemiologia; doença de Cröhn

O diagnóstico da doença de Cröhn tem sido mais freqüente, em nosso meio, nos últimos anos, razão pela qual essa doença vem despertando interesse entre os especialistas. A doença de Cröhn incide em jovens, permanece por toda a

vida e pode atingir todo o tubo digestivo. Associa-se com freqüência a manifestações extra-intestinais em praticamente todos os órgãos, algumas até mais graves e incapacitantes que a própria doença intestinal. O afastamento do trabalho durante as recorrências acaba trazendo transtornos econômicos para as famílias e onerando o Estado, que se torna responsável pelo tratamento. O tratamento clínico é dispendioso e as cirurgias, quando necessárias, também, porque muitas vezes requerem preparo pré-operatório com correção dos distúrbios nutricionais.

O conhecimento dos aspectos epidemiológicos em nosso meio pode colaborar para aumentar nossos conhecimentos quanto à evolução natural da doença de Cröhn e suas complicações e sugerir fatores genéticos e/ou ambientais na sua patogênese. Por essa razão, divulgamos os resultados deste estudo e os comparamos com os referidos na literatura mundial.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 140 pacientes com diagnóstico de doença de Cröhn atendidos no Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Serviço de Cirurgia do Cólon e Reto da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de setembro de 1984 a julho de 1993. O diagnóstico foi estabelecido através dos dados da anamnese, exame físico, corroborados por achados de exames radiológicos, enema e trânsito intestinal, ultra-sonográficos e exames endoscópicos, retossigmoidoscopia e colonoscopia. Em 94 pacientes houve comprovação histológica para a doença de Cröhn.

Os pacientes foram agrupados, segundo o acometimento intestinal da doença, em doença localizada no intestino delgado (ID), intestino grosso (IG), intestinos delgado e grosso (ID + IG), associada ou não à manifestação perianal (PA) e doença de localização perianal exclusiva.

Por ocasião da primeira consulta os doentes responderam aos seguintes quesitos: local de nascimento, procedência atual, nacionalidade dos pais, avós maternos e paternos, estado civil, religião, nível de escolaridade e presença de doença inflamatória intestinal, doença de Cröhn ou retocolite ulcerativa em outros membros da família. Foram avaliados ao longo do seguimento médio de 8,03 anos, quanto ao número de internações para tratamento clínico, número de operações e óbitos.

Como grupo-controle foram considerados 96 pacientes sem patologia colo-proctológica que aguardavam atendimento ambulatorial no HCFMUSP. Estes doentes foram pesquisados quanto à idade, religião e escolaridade.

A análise estatística foi feita através do teste do qui-quadrado.

RESULTADOS

O grupo estudado constituía-se por 82 pacientes do sexo feminino e 58 do masculino. A relação entre mulheres:homens foi de 1,4:1,0.

A idade dos pacientes por ocasião do início da sintomatologia variou entre nove e 73 anos. A idade média dos pacientes foi de 30,6 anos. A distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e o sexo está na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes com doença de Cröhn segundo sexo e idade, no início da sintomatologia.

| Idade (anos) | Sexo | | Total |
|-----------------|----------|-----------|-------|
| | Feminino | Masculino | |
| 0 - 10 | 1 | 1 | 2 |
| 11 - 20 | 9 | 11 | 20 |
| 21 - 30 | 38 | 24 | 62 |
| 31 - 40 | 21 | 10 | 31 |
| 41 - 50 | 8 | 9 | 17 |
| > 51 | 5 | 3 | 8 |
| Total | 82 | 58 | 140 |

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos feminino e masculino.

Cento e vinte e um pacientes eram brancos, 11 pardos, quatro pretos e quatro amarelos. Foram considerados como pardos os mestiços, cafusos, índios e todas as nuances de cor entre os tipos europeu e africano. Foram entrevistados 50 homens e 46 mulheres no grupo-controle, sendo 60 brancos, 17 pretos, 14 pardos e cinco amarelos.

A distribuição dos pacientes segundo o acometimento da doença de Cröhn e o sexo está na Tabela 2.

A enterite de Cröhn foi comparativamente menor no sexo masculino que o esperado em relação ao sexo feminino (2,4

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com doença de Cröhn segundo a localização da doença e o sexo.

| Localização | Sexo | | Total de doentes | |
|-------------|----------|-----------|------------------|-------|
| | Feminino | Masculino | Nº | % |
| ID | 37 | 11 | 48 | 34,29 |
| IG | 24 | 16 | 40 | 28,58 |
| ID + IG | 21 | 27 | 48 | 34,29 |
| PA | 0 | 4 | 4 | 2,88 |

vezes). O acometimento do intestino grosso foi similar em ambos os sexos. A enterocolite de Cröhn foi mais freqüente no sexo masculino. A diferença foi estatisticamente significativa ($X^2 = 11,14$; g.l. = 2; $p = 0,0038$). A manifestação perianal isolada ocorreu apenas no sexo masculino.

A procedência remota e atual dos pacientes encontra-se na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com doença de Cröhn segundo a procedência remota e atual.

| Procedência | Remota | Atual |
|----------------|--------|-------|
| São Paulo | 97 | 132 |
| Outros estados | 39 | 8 |
| Outros países | 4 | 0 |

Quanto à nacionalidade, 136 doentes eram brasileiros (97,14%). Os estrangeiros vieram da China, Hungria, Japão e Portugal. Quanto aos pais, 248 eram brasileiros (88,6%) e 30 estrangeiros (10,7%). Um paciente não informava a nacionalidade dos parentes por ser adotado. Em relação aos avós, 438 eram brasileiros (78,8%) e 118 estrangeiros (21,1%).

Quanto ao estado civil, 76 pacientes eram casados, 48 solteiros, 10 separados e seis viúvos.

Em relação à religião, 122 eram católicos. Entre os 18 não-católicos apenas um era judeu.

A distribuição dos pacientes com doença de Cröhn e os indivíduos do grupo-controle quanto à escolaridade estão na Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com doença de Cröhn e dos indivíduos do grupo-controle em relação à escolaridade.

| Escolaridade | Doença de Cröhn | | Grupo-controle | |
|---------------|-----------------|------|----------------|------|
| | Nº | % | Nº | % |
| Analfabeto | 9 | 6,4 | 28 | 29,2 |
| 1º grau | 70 | 50 | 66 | 68,7 |
| 2º grau | 38 | 27,1 | 1 | 1,0 |
| Universitário | 23 | 16,4 | 1 | 1,0 |

A diferença quanto à escolaridade entre os pacientes com doença de Cröhn e os indivíduos do grupo-controle foi estatisticamente significativa ($X^2 = 58,99$; g.l. = 3; $p < 0,0000$).

Seis pacientes apresentavam sete parentes com doenças inflamatórias intestinais, sendo cinco com doença de Cröhn e dois com retocolite ulcerativa. Um paciente apresentava o irmão doente, um o pai, outro o tio paterno e um, a irmã e o pai.

Trinta e cinco pacientes fumavam, 13 ingeriam álcool regularmente e um usava cocaína. O uso excessivo de açúcar foi referido por 36 pacientes (25,7%).

Um doente apresentou neoplasia de cólon sigmóide, que foi diagnosticada simultaneamente à doença de Cröhn.

Oitenta e sete pacientes foram operados 166 vezes por via abdominal. Quarenta e sete pacientes foram submetidos a 83 operações por via anal. Oitenta e três pacientes necessitaram de 231 internações para tratamento clínico.

Cinco pacientes (3,57%) faleceram neste período em decorrência de complicações relacionadas à doença de Cröhn.

DISCUSSÃO

O estudo dos aspectos epidemiológicos da doença de Cröhn apresenta dificuldades relacionadas ao diagnóstico. Entre elas, podemos citar:

1. A ocorrência baixa da doença torna mais difícil seu diagnóstico por profissionais pouco afeitos às suas características;

2. A ocorrência freqüente de doenças infecciosas dificulta o diagnóstico diferencial;

3. O diagnóstico necessita de metodologia diversa e nem sempre acessível. Em alguns casos, apesar do uso de todos os métodos diagnósticos, não se consegue estabelecer um diagnóstico de certeza. Em nossa casuística, 67% dos pacientes apresentavam confirmação histológica;

4. Surto de recorrência que podem ceder espontaneamente;

5. Podem ocorrer casos assintomáticos. Em nossa casuística um paciente operado por tumor de cólon sigmóide era assintomático quanto à doença de Cröhn. Segundo Mayberry et al. (24), os casos assintomáticos podem subestimar a prevalência da doença de Cröhn em 27% a 38%.

A exata incidência da doença é difícil de ser estabelecida. Como se trata de doença em que a notificação não é obrigatória não se tem conhecimento do número de doentes diagnosticados. Estudos baseados em internação hospitalar são falhos porque muitos pacientes são tratados clinicamente. Igualmente falhos são os estudos baseados em *causa mortis*, uma vez que raramente a doença de Cröhn é causa do óbito. Em nossa casuística, apenas 2,86% dos doentes faleceram em decorrência da doença.

A prevalência da doença de Cröhn tem aumentado na Inglaterra (17, 26), nos Estados Unidos (5, 19, 21, 32), na Finlândia (15) e em Israel (11). Também na Itália foi demonstrada que a incidência da doença de Cröhn está em ascensão (43) e é similar à observada no norte da Europa (7).

O advento da colonoscopia pode ter contribuído discretamente para o aumento de casos diagnosticados, mas a persistência deste aumento ao longo dos anos sugere outras causas. A confusão entre os diagnósticos de colite de Cröhn e retocolite ulcerativa nos anos 60 foi elucidada na década seguinte. Portanto, essa dificuldade no diagnóstico diferen-

cial deve ser excluída nas considerações a respeito de trabalhos mais recentes. Pesquisa realizada em Israel, onde grupos migratórios de diversas regiões coexistem, mostrou diferença entre os grupos migratórios originais e aumento rápido da incidência em todos os grupos ao longo dos nove anos de estudo, sugerindo fortemente a coexistência de fatores genéticos e ambientais na patogênese da doença de Cröhn.

Várias publicações mais recentes têm demonstrado a presença de Cröhn em populações provenientes da Ásia (16, 17, 35, 45), América Central (29) e países árabes como o Kuwait (1).

Alguns trabalhos estudando a incidência da doença no mesmo país entre pessoas de grupos raciais diferentes sugeriram que a doença seria mais freqüente em pessoas de origem européia (8, 31, 37, 41).

Revisões da literatura estrangeira não citam ou referem baixa incidência entre pessoas originárias da América Latina (6, 23, 25), provavelmente devido também à escassez de trabalhos realizados nesta região e publicados em língua inglesa.

No entanto, dos 140 casos diagnosticados em nosso serviço, 97,14% eram brasileiros, filhos de pais brasileiros, 88,6%, e netos de brasileiros em 78,2% dos casos. Estes antecedentes estrangeiros provinham do Oriente, da África, de outros países da América do Sul, locais onde a doença de Cröhn também é considerada rara, e da Europa, principalmente do sul, como seria de se esperar, pelo tipo de imigração (portugueses, italianos e espanhóis). Estes dados demonstram que a doença é universal. A evolução da prevalência da doença de Cröhn no tempo e no espaço sugere fortemente um fator ambiental na etiologia (10). Como a doença é mais comum nas zonas industrializadas, seu aparecimento em áreas em desenvolvimento, como no Brasil e em alguns países da África (13), reforça a idéia da influência dos fatores ambientais na etiologia.

Houve predominância de acometimento no sexo feminino em proporção de 1,4:1,0, sem diferença estatisticamente significativa. Achados similares foram relatados por outros autores (21, 23, 32). Alguns autores encontraram discreta predominância do sexo masculino (7, 43).

A faixa etária mais acometida para ambos os sexos foi entre os 21 e 30 anos, o que concorda com os achados da literatura (4, 34). Após os 50 anos poucos casos foram diagnosticados. Outros trabalhos mostraram distribuição bimodal quanto à idade, sendo o segundo pico de incidência entre pacientes com mais de 50 anos (23, 32, 39). Não foi diagnosticado nenhum caso com início da doença anterior a nove anos. O mesmo foi verificado por outros autores (7).

A comparação dos dados obtidos quanto à cor, entre nossos pacientes e o grupo-controle, demonstra maior predominância da cor branca. Quando comparamos a população estudada por nós com a população brasileira, segundo os dados do IBGE, verificamos que este dado se confirma, conforme pode ser observado na Tabela 5.

A predominância na raça branca poderia, em parte, ser explicada pela melhor qualidade de vida desta população, pois permitiria acesso a tratamento médico. As diferenças relativamente pequenas na mortalidade entre grupos raciais na África do Sul e nos Estados Unidos sugerem que a raça é

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes com doença de Cröhn, do grupo-controle e da população brasileira, em porcentagem, segundo a cor.

| Cor | D. Cröhn | Controle | IBGE |
|---------|----------|----------|------|
| Branca | 86,43 | 62,50 | 56,6 |
| Parda | 7,88 | 14,58 | 37,2 |
| Preta | 2,86 | 17,71 | 5,6 |
| Amarela | 2,86 | 5,21 | 0,6 |

menos importante que os fatores ambientais (30). Achados similares para a retocolite ulcerativa sugerem fatores etiológicos comuns a ambas as doenças (42).

A localização da doença de Cröhn é similar quando a doença está restrita aos intestinos delgado e grosso, e a ambos (4). Foi o que verificou-se em nossa casuística, porém com diferenças quanto ao sexo. O acometimento isolado do intestino delgado foi 2,4 vezes maior que o esperado no sexo feminino. O acometimento do intestino grosso foi similar nos dois sexos. O acometimento simultâneo dos intestinos delgado e grosso foi 1,8 vezes menor no sexo feminino. Alguns autores relatam acometimento maior do cólon entre mulheres (32).

Apenas um paciente desta casuística era judeu, embora existam relatos de maior incidência da doença de Cröhn entre judeus (21, 36). Alguns autores acham que estes relatos baseiam-se em números baixos e pode não ser verdadeiro (12). Além do mais, muitos destes estudos foram feitos em locais com predominância de população judia. Em nosso meio, a baixa incidência em judeus é compatível com a população que procura o HCFMUSP.

Os achados em relação à procedência remota demonstraram que os pacientes procedem de todas as regiões do país, com tendência a fixar residência neste estado. Estes dados refletem a situação de migração interna do país.

Aspecto importante em nossa pesquisa relacionou-se ao nível de escolaridade da população estudada. Os níveis de analfabetismo foram inferiores aos da população-controle que frequenta o HCFMUSP e aos referidos pelo IBGE, que em 1987 relatava que 19,3% da população brasileira era analfabeta. No grupo com doença de Cröhn 23 pacientes cursavam ou tinham completado o curso universitário em comparação com apenas um indivíduo do grupo-controle. A maior incidência da doença em pessoas de melhor nível educacional já foi referida por outros autores (28).

Houve ocorrência de 4,3% de familiares de pacientes acometidos por doença inflamatória intestinal, Cröhn ou retocolite ulcerativa. Na literatura, os valores quanto à ocorrência oscilam, podendo chegar até a 20% (20, 27, 33, 38, 44).

A hipótese formulada por Kirsner e Palmer (18) de predisposição hereditária para a doença de Cröhn ainda se mantém, embora não tenha sido identificado ainda um marcador genético consistentemente associado à doença.

Estudos demonstraram maior incidência de fumantes entre pacientes com doença de Cröhn que na população-controle (40). O fato desta incidência ser maior em pacientes com Cröhn do que naqueles com retocolite ulcerativa é consistente com a hipótese de predisposição genética para doença inflamatória intestinal, com o tabagismo determinando qual das duas doenças iria se desenvolver (19). É curiosa a

associação entre tabagismo e consumo elevado de açúcar, outro fator ambiental relacionado à doença de Cröhn (3, 9).

Apenas um paciente apresentou câncer no cólon e este achado foi simultâneo ao diagnóstico de doença de Cröhn. Nenhuma neoplasia extra-intestinal foi diagnosticada neste grupo de doentes. Quanto à incidência da associação do câncer com doença de Cröhn, os resultados da literatura são conflitantes. Alguns autores demonstraram risco aumentado de câncer na doença de Cröhn, enquanto outros não (4, 14). Habr-Gama et al. (14) sugerem seguimento cuidadoso destes pacientes para pesquisa de câncer.

Necessitaram de tratamento cirúrgico durante o período estudado 62,1% dos pacientes. O número de operações por doente foi de 1,91. Segundo Krause et al. (22), 90% dos doentes com doença de Cröhn serão operados em alguma fase de sua evolução. Necessitaram de tratamento clínico em regime hospitalar 59,3% dos pacientes, resultando em 2,8 internações/doente.

A mortalidade foi de 3,57% nesta série. Os estudos quanto à mortalidade são de difícil interpretação em nosso meio por existirem falhas quanto às estatísticas de mortalidade, por erros de codificação. A comparação com resultados de mortalidade hospitalar entre diferentes centros é de valor limitada pelas diferenças na identificação dos casos (25).

CONCLUSÃO

Nos 140 pacientes investigados:

1. A doença de Cröhn ocorreu em brasileiros, filhos e netos de brasileiros em sua maioria;
2. Não houve diferença estatisticamente significativa da incidência entre homens e mulheres;
3. Incidiu em maior frequência em brancos e pessoas de maior índice de escolaridade;
4. É responsável por número elevado de operações e de internações para tratamento clínico, com conseqüentes gastos para o Estado e família do doente, e afastamento dos doentes do convívio social e do trabalho, razão pela qual deve merecer maior atenção em nosso meio.

TEIXEIRA MG, HABR-GAMAA, TAKIGUTICK, BRUNETTI NETO C & PINOTTI HW - Epidemiological aspects of Cröhn's disease in 140 patients of the colo-rectal unit of HCFMUSP.

SUMMARY: One hundred and forty patients with Cröhn's disease were studied concerning epidemiological aspects of their disease from 1984 to 1993. Eighty two patients were females and 58 males, average age 30.6 years varying from 9 to 73 years. One hundred and twenty one patients were white, 11 mulatos, four black and four yellow. Cröhn's enteritis was more frequent in women and enterocolitis in men. Isolated perianal disease occurred in four men. One hundred thirty six patients were Brazilian, with Brazilian parents (88.6%) and Brazilian grandparents (78.8%). Sixty one patients had completed high school or university. Six patients had relatives with inflammatory bowel disease. Eighty seven patients were operated on 166 times during the medium follow-up of 8.03 years and 83 were hospitalized 231 times for medical treatment. Mortality was 3.6%.

KEY WORDS: epidemiology; Cröhn's disease

REFERÊNCIAS

1. Al-Nakib B, Radhahrishnan S, Jacob GS, Al-Liddawi H, Al-Ruwaih A. Inflammatory bowel disease in Kuwait. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 191-194.
2. Alonso P, Ulla M, Soriano M, Aquisé M, Del Villar V. Enfermedad inflamatoria intestinal en la provincia de Soria. Estudio clínico y epidemiológico retrospectivo del periodo 1981-1990. *Rev Esp Enferm Dis* 1992; 82: 87-91.
3. Bennett AE, Doll R, Howell RW. Sugar consumption and cigarette smoking. *Lancet* 1970; 1: 1011-1014.
4. Binder V. Epidemiology, course and socio-economic influence of inflammatory bowel disease. *Schweiz Med Wschr* 1988; 118: 738-742.
5. Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF, Mendeloff AI. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crôhn's disease. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 913-920.
6. Calkins BM, Mendeloff AI. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 60-91.
7. Cottone M, Cipolla C, Orlando A, Oiliva L, Aiala R, Puleo A. Epidemiology of Crôhn's disease in Sicily: a hospital incidence study from 1987 to 1989. "The Sicilian Study group of Inflammatory Bowel Disease". *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 636-640.
8. Couchman KG, Wigley RD. The distribution of the systemic connective tissue diseases: ulcerative colitis and Crôhn's disease in New Zealand: an analysis of hospital admission statistics. *N Z Med J* 1971; 74: 231-233.
9. Elwood PC, Waters WE, Moore S, Sweetnam P. Sucrose consumption and ischaemic heart disease in the community. *Lancet* 1970; i: 1014-1016.
10. Emerit J, Congy F, Loeper J. Données récente sur l'épidémiologie et l'étiologie de la maladie de Crôhn. *Nouv Press Méd* 1982; 43: 3195-3200.
11. Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Eshchar Y, Theodor E, Gilat T. Epidemiology of Crôhn's disease in the jewish population of central Israel. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 255-258.
12. Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Hacoben D, Bar Meir S, Rozen P, Gilat T. Intestinal cancer in patients with Crôhn's disease. A population study in central Israel. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 346-350.
13. Gilat T, Rozen P. Epidemiology of Crôhn's disease and ulcerative colitis. Etiologic implications. *Isr J Med Sci* 1979; 15: 305-308.
14. Habr-Gama A, Teixeira MG, Vieira MJ, Rodrigues PRT, Rawet V, Pinotti HW. Associação doença de Crôhn e câncer: relato de quatro casos. *Rev bras Colo-Proct* 1990; 10: 77-82.
15. Halme L, Von Smitten K, Husa A. The incidence of Crôhn's disease in the Helsinki metropolitan area. *Ann Chir Gynaecol* 1989; 78: 115-119.
16. Higashi A, Watanabe Y, Ozasa K, Hayashi K, Aoike A, Kawai K. Prevalence and mortality of ulcerative colitis and Crôhn's disease in Japan. *Gastroenterol Jpn* 1988; 23: 521-526.
17. Jayanthi V, Probert CS, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF. Epidemiology of Crôhn's disease in Indian migrants and the indigenous population in Leicestershire. *Q J Med* 1992; 82: 125-138.
18. Kirsner JB, Palmer WL. Clinical course of nonspecific ulcerative colitis. *JAMA* 1954; 155: 341-346.
19. Kirsner JB, Shorter RG. Recent developments in nonspecific inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 775-785, 837-848.
20. Korelitz BI. From Crôhn to Crôhn's disease: 1979. An epidemiological study in New York City. *Mt Sinai J Med* 1979; 46: 533-540.
21. Korelitz BI. Epidemiological and psychosocial aspects of inflammatory bowel disease with observations on children, families and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 929-933.
22. Krause U, Bergman L, Norlén BJ. Crôhn's disease: a clinical study based on 186 patients. *Scand J Gastroenterol* 1971; 6: 97-108.
23. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crôhn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology* 1992; 102: 1940-1948.
24. Mayberry JF, Ballantyne KC, Hardcastle JD, Mangham C, Pye G. Epidemiological study of asymptomatic inflammatory bowel disease: the identification of cases during a screening programme for colorectal cancer. *Gut* 1989; 30: 481-483.
25. Mayberry JF, Rhodes J. Epidemiological aspects of Crôhn's disease. *Gut* 1984; 25: 886-899.
26. Mayberry JF, Rhodes J, Gughes LT. Incidence of Crôhn's disease in Cardiff between 1934 and 1977. *Gut* 1979; 20: 602-608.
27. Mayberry JF, Rhodes J, Newcombe RG. Familial prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crôhn's disease. *Br Med J* 1980; 1: 84.
28. Monk M, Mendeloff AI, Siegel CI, Lilienfeld A. An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis among adults in Baltimore. II. Social and demographic factors. *Gastroenterology* 1969; 56: 847-857.
29. Moreno JM, Rubio CE, Torres EA. Inflammatory disease of the gastrointestinal tract at the University Hospital, Medical Center, Puerto Rico. 1980-1987. *Bol Asoc Med P R* 1989; 81: 214-218.
30. Newcombe MG, Mayberry JF, Rhodes J. An international study of mortality from inflammatory bowel disease. *Digestion* 1982; 24: 73-78.
31. Novis BH, Marks IN, Bank S, Louw JH. Incidence of Crôhn's disease at Groote Schuur Hospital during 1970-1974. *S Afr Med J* 1975; 49: 693-697.
32. Nunes GC, Ahlquist Jr. RE. Increasing incidence of Crôhn's disease. *Am J Surg* 1983; 145: 578-581.
33. Orholm M, Munkholm P, Langholtz E, Nielsen OH, Sorensen IA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 84-88.
34. Pinchbeck BR, Kirdeikis J, Thomson AB. Inflammatory bowel disease in northern Alberta. An epidemiological study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 505-515.
35. Probert CSJ, Jayanthi JF, Mayberry JF. Inflammatory bowel disease in Indian migrants in Fiji. *Digestion* 1991; 50: 82-84.
36. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JJ. Geographic origins of jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 900-904.
37. Rozen P, Zonis J, Yekutieli P, Gilat T. Crôhn's disease in the jewish population of Tel-Aviv-Yafo. *Gastroenterology* 1979; 76: 25-30.
38. Sedlack RE, Whisnant J, Elveback LR, Kurland LT. Incidence of Crôhn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1935-1975. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 759-763.
39. Smith IS, Young S, Gillespie G. Epidemiological aspects of Crôhn's disease in Clydesdale 1961-1970. *Gut* 1975; 16: 62-67.
40. Somerville KW, Logan RFA, Edmond M, Langman MJS. Smoking and Crôhn's disease. *Br J Med* 1984; 289: 954-956.
41. Tasman-Jones C, Eason R, Lee SP. Inflammatory bowel disease-ethnic variations in Auckland, New Zealand. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 350.
42. Teixeira MG, Habr-Gama A, Takiguti CK, Brunetti Netto C, Pinotti HW. Aspectos epidemiológicos da retocolite ulcerativa inespecifica no Serviço de Colo-Proctologia do HCFMUSP. *Rev bras Colo-Proct* 1991; 11: 87-91.
43. Trallori G, Dálbasio G, Palli D, Bardazi G, Cipriani F, Frittelli G, Russo A, Vannozzi G, Morettini A. Epidemiology of inflammatory bowel disease over a 10-year period in Florence (1978-1987). *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 559-563.
44. Weterman IT, Peña AS. Familial incidence of Crôhn's disease in the Netherlands and a review of the literature. *Gastroenterology* 1984; 86: 449-452.
45. Yoon CM, Kim SB, Park IJ, Bom HS, Choi SK, Park HO, Yang DH, Jo JK. Clinical features of Crôhn's disease in Korea. *Gastroenterol Jpn* 1988; 23: 576-581.

Endereço para correspondência:
Magaly Gemio Teixeira
Rua Pensilvânia, 520/201 - Brooklin Novo
04564-001 - São Paulo - SP