DÉBORA DOURADO POLI

Impacto da raça e ancestralidade na apresentação e evolução da doença de Crohn no Brasil

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para qualificação para obtenção do título de mestre em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica

Orientador: Dr. Aytan Miranda Sipahi

São Paulo

2007

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família, em especial à minha mãe, Nardila, e ao meu pai, Marcelino, que foram a base da minha educação e formação, e por terem me mostrado a importância do estudo.

Agradecimentos

Ao Dr. Aytan Miranda Sipahi, pelo privilégio de tê-lo como orientador. Por seu exemplo de fidelidade à ciência, exemplo de competência e dedicação à medicina. Minha gratidão pelo apoio e confiança depositados e pelo carinho quase paternal comigo.

Aos Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião, ao Dr. André Zonetti Arruda Leite e à Dra. Maraci Rodrigues, pelo apoio, ensinamentos e sugestões.

Às amigas e colegas do LIM07 Carmen Lucia Ortiz Agostinho, Maria Laura Lacava Lordello, Fabiana Maria Santos e Ieda Nishitokukado, pela valiosa colaboração sem a qual a realização desse trabalho não seria possível.

À Dra Helenita Sipahi, pelo carinho e pela revisão deste trabalho.

Às minhas amigas Marília Lage Alencar e Mirian Karine de Souza, colegas de pós-graduação, pelo companheirismo e apoio nos momentos difíceis. E também pelos momentos de comemoração a cada obstáculo superado.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos meus pais novamente, pelo apoio financeiro no início e durante todo este trabalho!

Essa dissertação está de acordo com a as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado do International Commitee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestanha, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e documentação, 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO 1

2. OBJETIVOS 7

3. MÉTODOS 9

4. RESULTADOS 12

4.1 Demografia 13

4.2 Raça/cor 16

4.3 Brancos e negros 21

4.3.1 História Familiar 23

4.3.2 Manifestações clínicas 23

4.3.2.1 Raça e extensão da doença 25

4.3.2.2 Raça e doença perfurante 25

4.3.2.3 Raça e gravidade da doença 26

4.3.3 Tabagismo 27

4.3.4 Tratamento 27

4.4 Ancestralidade 28

5. DISCUSSÃO 30

6. CONCLUSÕES 37

7. REFERÊNCIAS 39

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

DC – Doença de Crohn
DII – Doença inflamatória intestinal
HC-FMUSP – Hospital das Clínicas-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC – intervalo de confiança
OR – *odd's ratio* (razão de chances)
RCUI – Retocolite ulcerativa

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais 14
Tabela 2 – Tratamento vigente 15
Tabela 3 – Medicações usadas ao longo da evolução 15
Tabela 4 – Distribuição de sexo por raça/cor 16
Tabela 5 – Comparação da composição da amostra segundo raça/cor com a população brasileira, com a população do estado e do município de São Paulo - CENSO 2000 17
Tabela 6 – Escolaridade conforme raça/cor 18
Tabela 7 – Apresentação clínica conforme raça/cor 19
Tabela 8 – Localização da doença conforme raça/cor 19
Tabela 9 – Manifestações extra-intestinais conforme raça/cor 21
Tabela 10 – Distribuição da escolaridade conforme raça na amostra, no municipio de São Paulo e no Brasil – CENSO 2000 22
Tabela 11 – Dados clínicos conforme raça 24
Tabela 12 – Localização da doença conforme raça 25
Tabela 13 – Tratamento vigente conforme raça 27
Tabela 14 – Distribuição da ancestralidade na amostra 28

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Proporção de raça/cor na amostra 16
Gráfico 2 – Comparação da escolaridade da amostra segundo raça/cor com a escolaridade da população do município de São Paulo e com a da população brasileira - CENSO 2000 23
Gráfico 3 – Distribuição da ancestralidade na amostra 28

Resumo

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

INTRODUÇÃO: A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica de etiologia desconhecida, apesar de fatores genéticos e ambientais estarem envolvidos. Os fatores étnicos relacionados com a DC são muito controversos. Parece haver uma maior incidência em brancos, porém alguns estudos demonstram aumento da prevalência entre negros nos últimos 30 anos e sugerem diferenças na apresentação clínica. O Brasil apresenta uma população miscigenada, com importante imigração européia e africana. Temos dois objetivos principais: 1) caracterizar os pacientes com DC em um centro de referência brasileiro e 2) correlacionar as características fenotípicas dos nossos pacientes com a raça/cor e ancestralidade. MÉTODOS: Foram incluídos 273 pacientes acompanhados no Ambulatório de Intestino do HC-FMUSP com o diagnóstico de DC previamente estabelecido. Dados demográficos, o curso e as características clínicas da doença, manifestações extra-intestinais, uso de medicamentos e escores de gravidade foram registrados a partir dos prontuários e de entrevistas com os pacientes. RESULTADOS: A maioria dos pacientes era do sexo feminino (164 pacientes, 60%). A média da idade dos pacientes foi 40,3 anos $\pm$ 13,9, sendo que a média da idade de início dos sintomas foi 28,4 anos $\pm$ 12,7. A raça/cor predominante foi branca (68,8%), seguida por parda (21,5%), preta (7,8%), amarela (1,5%) e indígena (0,4%). História familiar de DII estava presente em 36 pacientes (13,2%). Cento e trinta e três pacientes referiram história de tabagismo (48,7%). Doença fistulizante foi registrada em 45,2% dos pacientes e 67% dos pacientes apresentaram algum tipo de manifestação extra-intestinal. A localização predominante da doença conforme a classificação de Viena foi íleo-colônica em 39,5% dos pacientes. A distribuição de sexo por raça/cor foi semelhante em todas as raças. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as diferentes raças. Analisando apenas brancos e negros (pretos + pardos), verificamos que foi semelhante a distribuição de sexo (60% de sexo feminino entre os brancos e 59% entre os negros; p=0,98), a presença de história familiar de doença inflamatória intestinal (16,2% entre os brancos e 7,6% entre os negros, p=0,08), a presença de doença fistulizante (43,5% dos brancos versus 48,7% dos negros; p=0,49), a presença de manifestações extra-intestinais (67% dos negros versus 66,9% dos brancos; p=1,0) e uso de corticosteróides (65,7% dos negros versus 73,9% dos brancos; p=0,21). Os brancos apresentaram doença restrita ao íleo terminal em 42,4% versus 23,4% nos negros (p=0,009). Não houve diferença na proporção de indivíduos necessitando cirurgia: 46,2% dos negros foram submetidos a cirurgia comparado com 53,2% dos brancos (p= 0,34). Ao analisarmos a ancestralidade e não raça/cor declarada, também não encontramos nenhuma associação com idade do início dos sintomas, doença fistulizante, manifestações extra-intestinais, uso de imunossupressores, uso de corticosteróides ou cirurgia prévia. CONCLUSÕES: No Brasil, não encontramos diferenças na apresentação clínica ou gravidade da DC de acordo com raça/cor ou com a ancestralidade.

Descritores: 1.DOENÇA DE CROHN/diagnóstico 2.DOENÇA DE CROHN/epidemiologia 3.DISTRIBUIÇÃO POR RAÇA OU ETNIA 4.GRUPOS DE POPULAÇÕES CONTINENTAIS

Summary

Poli, DD. *The Impact of Race and Ancestry in the Presentation and Progression of Crohn's Disease in Brazil* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 43p.

INTRODUCTION: Crohn's disease (CD) is increasingly recognized in diverse ethnic populations. Ethnic factors related do CD are highly controversial. Apparently, there seems to be a higher incidence among white subjects. However, studies conducted in USA have shown an increase in prevalence among black subjects in the last 30 years. Overall, there is lack of information concerning the clinical phenotype (disease presentation and progression) so as to race, and literature remains controversial. Brazil has a multiracial society, with important European immigration and also Africans. AIM: to analyze the influence of race and/or ancestry on clinical presentation and progression in a multiracial society living in the same environment. METHODS: Two hundred and seventy three patients with CD seen in gastroenterology clinic of Hospital das Clínicas between June 2005 and July 2006 were analyzed to determine whether there were significant differences among racial/ancestry groups. Race was self-declared according to the classification used by IBGE (Brazilian Demographical Census classifies people according to race or skin color, which is declared by the person himself/herself according to the fallowing options: white, black, brown/mixed, yellow or indian). Ancestry (also declared by the patient) was described as European, African, mixture of African and European, Indian, Asian or another/unknown. The definition of disease location was according to the Vienna classification. The severity of disease was measured by the use of steroids, the use of immunomodulators (azathioprine or methotrexate) and the need of surgeries related to the disease. The evaluation of extra-intestinal manifestations consisted of 3 main categories: ophthalmological, dermatological and articular. Statistical analyses were performed by SPSS statistic software. RESULTS: Whites comprised 68.8%, blacks 7.8%, brown/mixed 21.5% and yellow 1.5%. One patient reported itself as American Indian. Comparing the whites and the African Americans (blacks and brown/mixed), we found no significant difference with respect to family history of inflammatory bowel disease (16.2% vs 7.6%; p=0.08), mean age at the onset of symptoms (27 ± 12 vs 30 ± 12; p=0.07), steroids use (73.9% vs 65.7%; p=0.21), immunomodulators use (74.3% vs 74%; p=0.96), surgery need (53.2% vs 46.2; p=0.34), perforating disease (43.5% vs 48.7%; p=0.49), ocular manifestations (8.8% vs 9.0%; p=0.96), skin manifestations (15.5 vs 15.8%; p=0.94), articular (64.5% vs 63.3% p=0.89). Smoking habits, a possible confounding factor, was similar in the two groups. The whites have more frequent disease location at the ileum (42.4% vs 23.4%; p= 0.009). Analyzing the ancestry, there were 36.8% European, 3.8% mixture of African and European, 9.2% African, 7.9% Indian, 1.3 Asian and 41% Brazilian/other/unknown. If we analyze the European ancestry compared to African, there were no significant difference. CONCLUSIONS: There were no significant differences among the races (as defined by skin color) in most of the studied variables. There were difference only in respect to disease location, as described previously by others. It seems that in a multiracial society as Brazil, race, in respect of skin color or ancestry, may have some influence, but it is not an important factor defining presentation or progression of CD.

Descriptors: 1.CROHN DISEASE/diagnosis 2.CROHN DISEASE/epidemiology 3.RACE OR ETHNIC GROUP DISTRIBUTION 4.CONTINENTAL POPULATION GROUPS

1. INTRODUÇÃO

Doença inflamatória intestinal (DII) engloba pelo menos duas formas de inflamação intestinal: retocolite ulcerativa (RCUI) e doença de Crohn (DC).

A DC foi pela primeira vez documentada por Morgagni em 1761, que descreveu um paciente com "*ileal passion*". No início do século 19, Combe e Saunders relataram o caso de um homem com uma longa história de queixas abdominais cuja autopsia demonstrou um íleo inflamado, espessado e com estenoses[1]. Em 1932 Crohn, Ginzburg e Oppenheimer[2] descreveram uma doença de íleo terminal, afetando principalmente adultos jovens, caracterizada por uma inflamação crônica ou subaguda, necrotizante e cicatrizante, com ulcerações, fístulas e estenoses. A doença ativa é caracterizada por um infiltrado em que macrófagos e linfócitos predominam e há envolvimento transmural[3,4]. Sua etiologia é desconhecida, apesar de fatores genéticos e ambientais estarem claramente envolvidos[5]. A epidemiologia da DC é dificultada pela falta de um exame "padrão ouro", juntamente com o fato de as modalidades diagnósticas serem invasivas e de alto custo, o que faz com que os casos diagnosticados representem apenas uma fração da real população doente.

A prevalência e a incidência da DC variam de acordo com a região estudada. Na América do Norte, a prevalência de DC varia de 26 a 198,5 casos por 100.000 habitantes, sendo que a incidência vai de 3,1 a 14,6 casos por 100.000 pessoas-ano. Na Europa, a prevalência de DC é de 8,3 a 214 casos por 100.000 habitantes, enquanto a incidência varia de 0,7 a 9,8 casos por 100.000 pessoas-ano, sendo as

mais altas incidências e prevalências nos países nórdicos[6,7]. Historicamente, as maiores taxas de prevalência e incidência foram reportadas na Escandinávia, Reino Unido e Estados Unidos[6]. Nas décadas de 80 e 90 houve uma explosão nos dados de incidência e prevalência da Europa continental, do oriente médio, da costa do pacífico, da África e da América latina[6].

Os fatores étnicos relacionados com a DC são muito controversos. Parece haver uma maior incidência em brancos no mundo[7]. Também ocorre na América Latina[7] incluindo o Brasil[8,9]. Um estudo norte-americano mostrou índices de prevalência de DC por 100.000 habitantes de 43,6 entre brancos, 29,8 entre negros americanos, 4,1 entre hispânicos e 5,6 entre asiáticos[10]. Entretanto, outros estudos norte-americanos demonstram aumento da prevalência entre negros nos últimos 30 anos[11]. É difícil determinar as causas desse aumento de prevalência entre negros, uma vez que sabemos que melhoraram as condições de diagnóstico das DII, assim como ocorreram mudanças no acesso aos serviços de saúde por determinados grupos específicos (incluindo os negros) ao longo dos anos, dificultando a avaliação da real dimensão desse aumento na prevalência entre negros[12].

Há de maneira geral uma falta de informação em relação à variação da apresentação da doença e sua evolução com relação à raça e o que existe na literatura é controverso. Paul et al.[13], em trabalho descritivo retrospectivo, relata uma alta prevalência de doença perianal e fistulizante, assim como necessidade de intervenção cirúrgica entre negros. Strauss et al.[14] e Cross et al.[15] em trabalhos distintos demonstraram que as manifestações intestinais da DC em negros aparecem de maneira mais agressiva, com maior ocorrência de doença perianal e fistulizante. Entretanto, Strauss relaciona essas diferenças a fatores sociais e econômicos e não à

doença propriamente. Um outro estudo[16] encontrou, em uma pequena amostra, maior necessidade de cirurgia em afro-americanos que em brancos. Entretanto, o próprio Strauss, em seguimento por telefone dos pacientes de seu estudo inicial, não encontrou diferença entre brancos e negros quanto a severidade da doença, número de cirurgias ou hospitalizações. Deveux et al.[17] em estudo recente também não conseguiu demonstrar tais diferenças. Com relação às manifestações extra-intestinais e complicações, existem poucos trabalhos relacionando sua prevalência e raça. Dois trabalhos[16,18] mostraram apenas discreta diferença para mais nas taxas de artrite e necessidade de re-intervenção cirúrgica entre negros quando comparadas com coortes de brancos. Entretanto, Devaux et al.[17] assim como Ogunbi et al.[19], não demonstraram diferença na presença de manifestações articulares em adultos[17] ou crianças[19]. Deve-se ressaltar que todos esses trabalhos foram realizados com casuísticas pequenas. Kugathasan et al.[20], buscando correlacionar o fenótipo da doença com as mutações NOD2/CARD15 (primeira mutação descrita como relacionada com a DC) em crianças, não encontrou diferenças na apresentação da DC entre negros, hispânicos ou brancos, mas encontrou maior freqüência das mutações entre brancos e menor freqüência da mutação entre negros e hispânicos, mesmo nos controles. Um estudo recente[21] com uma grande coorte de pacientes norte-americanos, canadenses e porto-riquenhos com DII, que avaliou sua apresentação e evolução entre brancos, negros e hispânicos, encontrou diferenças raciais na história familiar de DII, na localização da doença e nas manifestações extra-intestinais. Esse trabalho descreve que os negros tiveram maior propensão que os brancos para apresentar DC esofagogastroduodenal (OR = 2,8; IC 95%: 1,4-5,5), doença colorretal (OR = 1,9; IC 95%: 1,1-3,4), doença perianal (OR = 1,7; IC 95%: 1,03-2,8), e menor

chance de apresentar doença ileal (OR = 0,55; IC 95%: 0,32-0,96). Nesse mesmo trabalho, tanto os negros como os hispânicos tiveram menor prevalência de história familiar de DII. Também encontraram maior risco entre os negros, comparados com os brancos, de uveíte (OR = 5,5; IC 95%: 2,3-13,0) e de sacroileíte (OR = 4,0; IC 95%: 1,55-10,1), em concordância com os resultados de Basu et al.[22], que, além disso, também demonstrou maior prevalência de história familiar entre os brancos.

Uma classe de parentes muito distantes tem sido comumente referida como raça. Raça é um conceito intuitivamente baseado na biologia e portanto ideal para o propósito, mas existe uma gama enorme de problemas com esse conceito. Raça tem a intenção de significar apenas a extensão em que os membros realmente compartilham em comum a sua ancestralidade. Entretanto, o conceito raça compartilha muitas coisas além de genes, até o extremo de incluir a natureza cultural. Até geneticistas usam o termo raça na linguagem coloquial mas que não representa um critério rigoroso de amostragem. Antropologistas e geneticistas focaram na definição de “raça biológica” dos humanos. Essas “raças” foram fixadas categoricamente na nossa espécie ao acaso, porque é sabido que o indivíduo é biologicamente único. A definição clássica é de que as raças se diferenciam na freqüência de pelo menos alguns genes. Isso faz com que raça também tenha um conceito de população. Em termos práticos, essa definição significa que o resultado depende da escolha da amostragem ou dos critérios de referência[23].

O Brasil apresenta uma população altamente miscigenada, com importante imigração européia, desde a colonização por portugueses e a grande imigração de italianos, espanhóis e alemães no século 19, e africana, através da vinda dos escravos. No continente americano, o Brasil foi o país que importou mais escravos

africanos, vindos principalmente das regiões que atualmente são ocupadas por Angola, Moçambique e o litoral que vai da Costa do Marfim até a Nigéria. Entre os séculos XVI e meados do XIX, vieram cerca de 4 milhões de homens, mulheres e crianças[24]. No Brasil não existem estudos de prevalência da DII; apenas poucos estudos descritivos foram até o presente momento reportados, com casuísticas restritas. Apesar de baixa prevalência, existem indícios de que a prevalência da doença no nosso meio está aumentando (dados não publicados). Esses pequenos trabalhos sugerem uma maior prevalência da DC entre brancos.

No Ambulatório de Intestino da disciplina de gastroenterologia do Hospital das Clínicas de São Paulo (HC-FMUSP), por ser um centro de referência local e também para outras regiões do país, acumulamos uma casuística bastante representativa de pacientes com diagnóstico de DC bem estabelecido. Decidimos estudar o comportamento da doença no nosso meio, incluindo manifestações intestinais e extra-intestinais e severidade da doença. Pelo fato de a sociedade brasileira ser uma sociedade multirracial, podemos comparar a apresentação e evolução da DC em brancos, negros e também em mestiços nas mesmas condições. Devido a essa grande miscigenação, decidimos também analisar não só cor da pele ou etnia, mas também a ancestralidade dos nossos pacientes, correlacionando-a com a apresentação clínica e sua evolução.

2. OBJETIVOS

1) Descrever as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com doença de Crohn em um centro de referência brasileiro.

2) Correlacionar as características da doença com a raça/cor e com a ancestralidade dos nossos pacientes.

3. MÉTODOS

Foram incluídos no estudo os pacientes acompanhados no ambulatório de intestino do HC-FMUSP com o diagnóstico de DC previamente estabelecido por critérios radiológicos, endoscópicos, histopatológicos e clínicos. Dados demográficos e sócio-econômicos, assim como o curso e as características clínicas da doença, incluindo manifestações extra-intestinais, uso de medicamentos e escores de gravidade, foram registrados a partir dos prontuários e de entrevistas com os pacientes.

A localização da doença (trato gastrointestinal superior, íleo terminal, ileocolônica ou colônica) foi feita de acordo com a classificação de Viena. A gravidade da doença foi inferida pela necessidade de uso de corticoesteróides e do número de cirurgias relacionadas com a doença. Também foi calculado o índice de cirurgias (número de cirurgias divididas pelos anos de doença após o diagnóstico) compensando a variação do tempo de seguimento dos pacientes incluídos e melhorando a avaliação da necessidade de cirurgia em cada paciente. A avaliação das manifestações extra-intestinais foi feita em 3 principais categorias: oculares, cutâneas e articulares.

A raça foi autodeclarada de acordo com a classificação utilizada pelo IBGE (o Censo Demográfico classifica as pessoas segundo a raça/cor, que é declarada pela própria pessoa de acordo com as seguintes opções: branca, preta, amarela, parda ou indígena). Para a análise estatística, agrupamos os pacientes de raça/cor preta e parda e um grupo e os chamamos de negros. A ancestralidade (também reportada pelos pacientes) foi descrita como européia, africana, mista africana e européia, indígena, oriental ou brasileira/outra/desconhecida com relação a pais, avós e bisavós,

Ética

Esse trabalho foi aprovado na comissão ético-científica do Hospital das Clínicas - FMUSP. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Estatística

Os dados foram analisados utilizando o programa estatístico SPSS. As variáveis categóricas foram comparadas usando-se o teste de chi-quadrado e o teste de McNemar. As variáveis contínuas foram comparadas através do teste T de Student ou a análise de variância (ANOVA) para as paramétricas e de Mann-Whitney para as não-paramétricas, ou o mais adequado para cada situação.

4. RESULTADOS

4.1 Demografia

Duzentos e setenta e três pacientes com diagnóstico estabelecido de DC foram incluídos no estudo. As características gerais dos pacientes estão listadas na tabela 1. A maioria era do sexo feminino (164 pacientes, 60%). A média da idade dos pacientes foi 40,6 anos ± 14,3 (mínima 15 anos e máxima 85 anos), sendo que a média da idade do início dos sintomas foi 28,4 anos ± 12,7 (mínima 5 anos e máxima 73 anos). A raça/cor predominante foi branca (186 pacientes, 68,9%), seguida por pardos (58 pacientes, 121,5%), pretos (21 pacientes, 7,8%), amarela (4 pacientes, 1,5%) e indígena (1 paciente, 0,5%). Quatro pacientes não declararam raça/cor.

A maioria dos pacientes tinha de 9 a 11 anos de estudo/escolaridade (38,9%), 18,4% dos pacientes tinha até 4 anos de estudo, 18,8% dos pacientes de 5 a 8 anos de estudo e 23,9% dos pacientes de 11 ou mais anos de estudo (em nível superior).

História familiar de DII estava presente em 36 pacientes (13,2%).

Cento e trinta e três pacientes referiram história de tabagismo (48,9%), sendo que desses, 46 pacientes seguem fumando (34,6% dos tabagistas ou 16,9% do total de pacientes segue fumando).

Cento e oitenta e um pacientes (67%) apresentaram algum tipo de manifestação extra-intestinal (n=270). A presença de manifestações cutâneas (n=265) ocorreu em 40 pacientes (14,7%). A presença de manifestações oculares (n=268) ocorreu em 23 pacientes (8,4%). A presença de manifestações articulares (n=270) ocorreu em 173 pacientes (64,1%).

Doença fistulizante foi registrada em 45,2% dos pacientes (n=270).

A localização predominante da doença conforme a classificação de Viena foi de 39,5% íleo-colônica, 37,7% no íleo terminal e 18,4% no cólon e 4,4% no trato digestivo superior (n=228).

Tabela 1 – Características gerais

Variável		Resultado	n
Sexo (M:F)		109:164	273
Média de idade anos ± dp		40,3 ± 13,9	271
Média da idade de início dos sintomas anos ± dp		28,4 ± 12,7	266
Média do tempo de doença anos ± dp		7,6 ± 7,2	269
História de tabagismo No. (%)		133 (48,7%)	272
Tabagismo atual No. (%)		46 (34,6%)	133
Pacientes com 12 ou mais anos de estudo No. (%)		56 (23,9%)	234
História familiar No. (%)		36 (13,2%)	272
Localização da doença No. (%)	Íleo terminal	86 (37,7%)	228
	Cólon	42 (18,4%)	
	Íleo-colônica	90 (39,5%)	
	Trato digestivo alto	10 (4,4%)	
Doença fistulizante No. (%)		122 (45,2%)	270
História de cirurgia No. (%)		138 (50,7%)	272
Cirurgia/tempo x 100 Mediana; percentil 25; percentil 75)		17,4; 10; 33,3	106

A tabela 2 apresenta o tratamento vigente e a tabela 3 apresenta a proporção de uso de corticosteróides, imunomoduladores ou infliximabe em algum momento ao longo da evolução. Dos 216 pacientes com informação sobre necessidade de cirurgia, 113 (52,3%) haviam sido submetidos a cirurgia relacionada com a DC ao longo do acompanhamento.

Tabela 2 – Tratamento vigente

Medicamento	No. (%)	n
Sulfassalazina	83 (31,4)	264
Mesalazina	114 (43,2)	264
Corticosteróides	39 (15,1)	259
Imunossupressor (aza ou mtx)	172 (63,7)	270
Infliximabe	26 (10)	260
Antibióticos	128 (48,7)	263

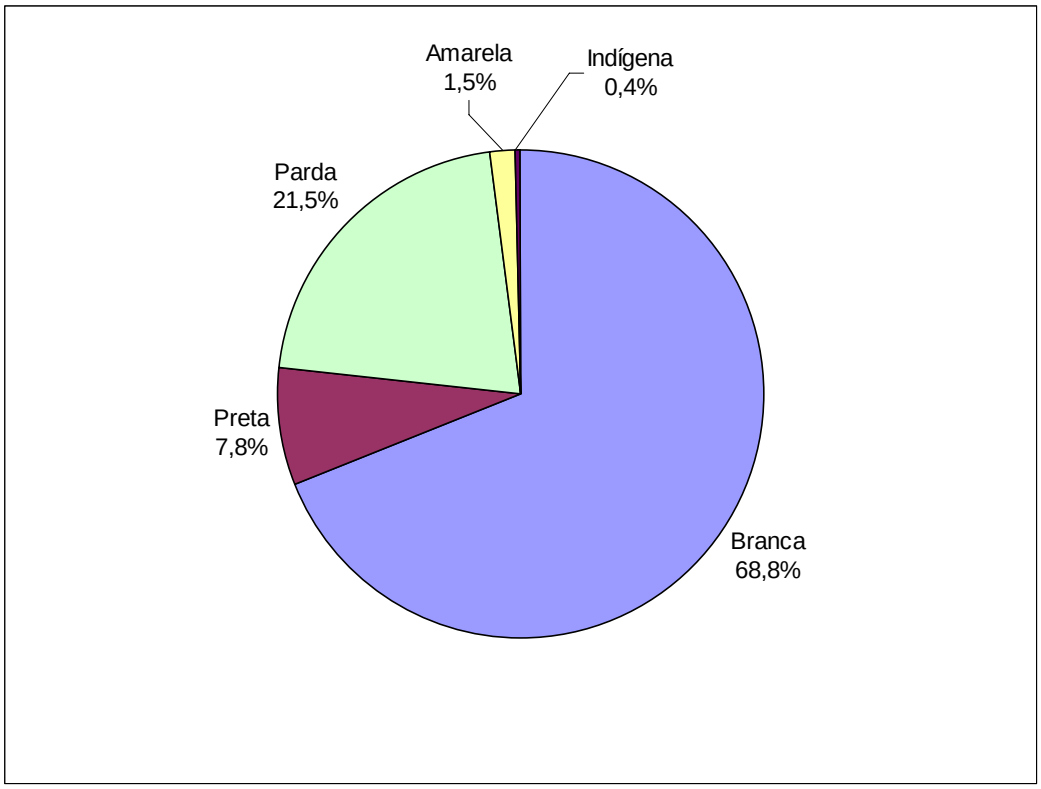
Tabela 3 – Medicações usadas ao longo da evolução

Medicamento	No. (%)	n
Corticóide	185 (72,3)	253
Imunossupressor (aza ou mtx)	196 (74,5)	263
Infliximabe	48 (19)	253

4.2 Raça/cor

O gráfico 1 apresenta a proporção de raça/cor na amostra estudada.

Gráfico 1 – Proporção de raça/cor na amostra



A distribuição de sexo por raça/cor foi semelhante em todas as raças na proporção de 3:2 (tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição de sexo por raça/cor

Sexo	Raça/cor					TOTAL
	Branca No. (%)	Preta No. (%)	Parda No. (%)	Amarela No. (%)	Indígena No. (%)	
Masculino	75 (40,3%)	7 (33,3%)	25 (43,1%)			107
Feminino	111 (59,7%)	14 (66,7%)	33 (56,9%)	4 (100%)	1 (100%)	163
TOTAL	186	21	58	4	1	270

P=0,411

A tabela 5 mostra uma comparação da distribuição de raça/cor da amostra estudada em relação à população brasileira, do estado e do município de São Paulo. Pode-se notar que existe uma distribuição percentual proporcional entre todas as raças comparadas principalmente com a distribuição das raças no município de São Paulo. Há diferença estatisticamente significativa, mas isso pode-se dever apenas ao cálculo estatístico com amostras de tamanhos muito grande, como é o caso da amostra do IBGE que inclui toda a população do município de São Paulo.

Tabela 5 – Comparação da composição da amostra segundo raça/cor com a população brasileira, com a população do estado e do município de São Paulo - CENSO 2000

Raça/cor	População brasileira*	População do Estado de São Paulo**	População do Município de São Paulo***	Amostra
Branca	91.298.042 (54.13%)	26.185.687 (71,18%)	6.988.908 (67,53%)	183 (68,5%)
Preta	10.554.336 (6.26%)	1.627.267 (4,42%)	527.191 (5,09%)	21 (7,9%)
Parda	65.318.092 (38,73%)	8.456.718 (22,99%)	2.606.124 (25,18%)	58 (21,7%)
Amarela	761.583 (0,45%)	456.420 (1,24%)	208.677 (2,02%)	4 (1,5%)
Indígena	734.127 (0,44%)	63.789 (0,17%)	18.692 (0,18)	1 (0,4%)
TOTAL	168.666.180 (100%)	36.789.881 (100%)	10.349.592 (100%)	273 (100%)

A tabela 6 mostra a distribuição da escolaridade conforme raça/cor.

Tabela 6 – Escolaridade conforme raça/cor

Escolaridade	**Raça/cor**					**TOTAL**
	Branca	**Preta**	**Parda**	**Amarela**	**Indígena**	
	No. (%)	**No. (%)**	**No. (%)**	**No. (%)**	**No. (%)**	
Sem instrução	3 (1,9%)	1 (4,8%)	1 (2%)			5 (2,1%)
1 a 3 anos	11 (6,9%)	1 (4,8%)	8 (16%)		1 (100,0%)	21 (9%)
4 a 7 anos	22 (13,8%)	3 (14,3%)	10 (20%)			35 (15%)
8 a 10 anos	65 (40,6%)	10 (47,6%)	22 (44%)			97 (41,6%)
11 a 14 anos	39 (24,4%)	3 (14,3%)	5 (10%)	1 (100,0%)		48 (20,6%)
15 anos ou mais	20 (12,5%)	3 (14,3%)	4 (8%)			27 (11,6%)
TOTAL	160	21	50	1	1	233

P= 0,20

As manifestações clínicas, presença de manifestações extra-intestinais e gravidade da DC entre as diferentes raças estão apresentadas nas tabelas 7 e 8.

Tabela 7 – Apresentação clínica conforme raça/cor

Variável	Raça/cor						p	n
	Todos	Branca	Preta	Parda	Amarela	Indígena		
Sexo (M:F)	81:138	75:111	7:14	25:33	4:0	1:0	0,41	270
Média da idade anos ± dp	40,3 ± 13,9	39,7 ± 14,5	41,1 ± 14,1	42,0 ± 12,3	44,7 ± 12,7	52	0,69	271
Média da idade de início dos sintomas anos ± dp	28,4 ± 12,7	27,4 ± 12,7	28,5 ± 10,7	31,3 ± 12,9	34,3 ± 16,3	32	0,33	266
Média do tempo de doença anos ± dp	7,7 ± 6,9	8,0 ± 6,9	6,8 ± 7,5	7,5 ± 7,0	5,3 ± 4,5	6	0,89	268
História de tabagismo No. (%)	132 (49,1)	94 (50,8)	11 (52,4)	25 (43,1)	2 (50)	-	0,72	269
Tabagismo atual No. (%)	40 (34,4)	32 (34)	5 (50)	7 (28)	1 (50)	-	0,63	131
Pacientes com 12 ou mais anos de estudo. No. (%)	46 (24,2)	45 (28,3)	4 (19)	6 (12,2)	1 (100)	-	0,06	231
História Familiar positiva No. (%)	36 (13,4)	30 (16,2)	2 (9,5)	4 (6,9)	-	-	0,35	269
Doença fistulizante No. (%)	121 (45,3)	80 (43,3)	7 (35)	31 (53,4)	2 (50)	1 (100)	0,42	267

Tabela 8 – Localização da doença conforme raça/cor

Localização	Raça/cor						p	n
	Todos	Branca	Preta	Parda	Amarela	Indígena		
Íleo terminal	85 (37,4)	67 (42,4)	6 (35,3)	9 (19,1)	3 (75)	-		
Cólon	42 (18,5)	26 (16,5)	4 (23,5)	12 (25,5)	-	-	0,06	227
Íleo-colônica	90 (39,6)	62 (39,2)	5 (29,4)	21 (44,7)	1 (25)	1 (100)		
Trato digestivo alto	10 (4,4)	3 (1,9)	2 (11,8)	5 (10,6)	-	-		

Analisando a apresentação e evolução da doença, vemos que e média de idade geral dos pacientes foi de 40,3 anos e foi semelhante em todas os subgrupos de diferentes raça/cor (branca 39,7; preta 41,1; parda 42; amarela 44,7 e indígena 52; p=0,69); a idade média de início dos sintomas foi de 28,4 anos na amostra geral e semelhantes nas diferentes raças (branca 27,4; preta 28,5; parda 31,3; amarela 34,3 e indígena 32; p=0.33), e a média de tempo de doença também semelhante entre todos os grupos (em torno de 7 anos; p=0,89). A presença de história familiar positiva para DII ocorreu em 13,4% da amostra geral, e foi semelhantes nos subgrupos de raça/cor, com uma proporção discretamente maior entre os brancos, porém não significativa (branca 16,2%; preta 9,5%; parda 6,9%; amarela e indígena sem história familiar positiva para DII; p=0,35). Em relação a escolaridade, notamos uma tendência a maior escolaridade entre a raça branca, refletida pela maior proporção de brancos (28,3%) com mais de 15 anos de estudo em relação a pretos (19%) e pardos (12,2%), (p=0,06). Em relação a forma de apresentação da doença, a proporção de doença fistulizante foi de 45,3% na amostra geral e sem diferença estatística nos diferentes grupos de raça/cor (branca 43,3%; preta 35%; parda 54,3%; amarela 50% e indígena 100%; p=0,42). Com relação a localização da doença, a localização predominante foi íleo-colônica (39,6% no grupo geral), mas os grupos de raça/cor preta e amarela apresentaram como localização mais freqüente o íleo terminal (35,3% na preta e 75% na amarela). Houve também uma tendência a maior freqüência de localização no trato digestivo alto entre os grupos de raça/cor preta (11,8%) e parda (10,6%) em comparação a branca (1,9%), mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas (p=0,06). Essas proporções se mantiveram semelhantes em todos os grupos (p=0,63). Com relação às manifestações extra-intestinais, 67% da amostra apresentava algum tipo de manifestação extra-intestinal, sendo que o grupo de raça/cor branca apresentou manifestações extra-

intestinais em 67,2%, a preta em 71,4%, a parda em 65,5%, a amarela 50% e a indígena 100% (p=0,86). A tabela 9 apresenta a distribuição das diferentes manifestações extra-intestinais conforme raça/cor. Um fator de confusão que poderia interferir na apresentação da doença é a história de tabagismo. Cerca de 49% da amostra relatava história de tabagismo e 34,4% dos tabagistas seguia fumando.

Deve-se ressaltar que esses cálculos estatísticos com números muito diferentes e com grupos muito pequenos de pacientes.

Tabela 9 – Manifestações extra-intestinais conforme raça/cor

Variável	Raça/cor					TOTAL	p	n
	Branca	Preta	Parda	Amarela	Indígena			
Manifestações articulares No. (%)	118 (64,5)	14 (66,7)	33 (62,1)	2 (50)	1 (100)	171 (64)	0,9	267
Manifestações oculares No. (%)	16 (8,8)	2 (9,5)	5 (8,8)	-	-	23 (8,7)	0,97	265
Manifestações cutâneas No. (%)	28 (15,5)	3 (15,8)	9 (15,8)	-	-	40 (15,3)	0,92	262

4.3 Brancos e negros

Se analisarmos apenas brancos comparando-os com negros (pretos + pardos), excluindo os cinco pacientes de outras raças/cor (amarelo e índio), podemos fazer diversas análises com uma amostragem mais significativa e interpretar a influência da cor preta (sozinha ou misturada) na apresentação e evolução da DC. A

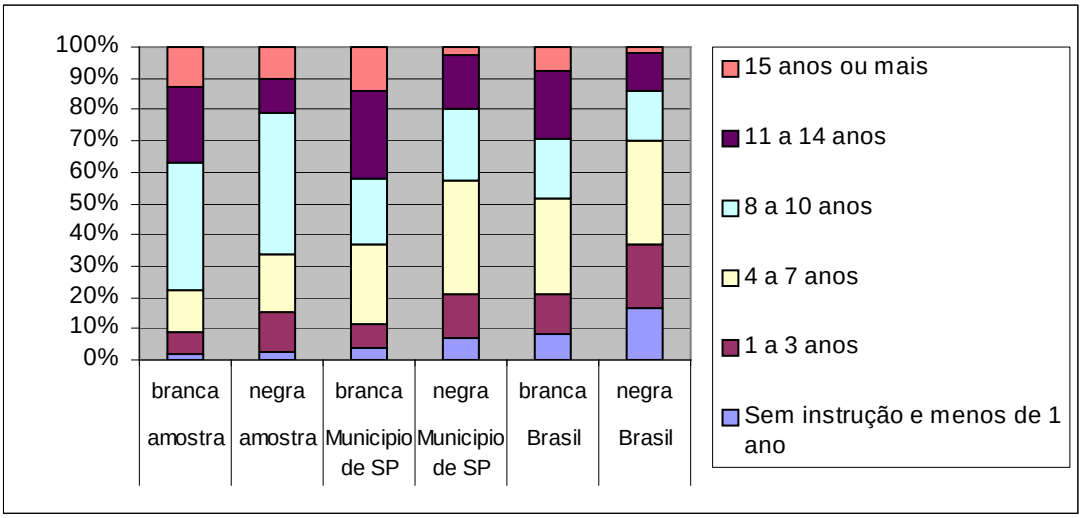
distribuição de sexo foi semelhante entre brancos e negros (59,7% de sexo feminino entre os brancos e 59,5% de mulheres entre os negros; p=0,98).

A tabela 10 apresenta a distribuição da escolaridade conforme raça/cor e mostra que não há diferença entre negros e brancos. O gráfico 2 apresenta uma comparação da distribuição da escolaridade conforme raça/cor na amostra com a população brasileira e do município de São Paulo. Notamos que a população estudada se assemelha mais à população do município de São Paulo, com menor taxa de analfabetos ou pessoas com menos de 1 ano de estudo e maior escolaridade em geral.

Tabela 10 – Distribuição da escolaridade conforme raça na amostra, no municipio de São Paulo e no Brasil – CENSO 2000

Escolaridade	**Amostra**		**Município de São Paulo**		**Brasil**	
	Brancos (n)	**Negros (n)**	**Brancos**	**Negros**	**Brancos**	**Negros**
Analfabetos ou <1 ano	1,9% (3)	2,8% (2)	3,9%	7,3%	8,0%	16,0%
1 a 3 anos	6,9% (11)	12,7% (9)	7,7%	13,5%	13,1%	20,5%
4 a 7 anos	13,8% (22)	18,3% (13)	25,2%	36,6%	30,6%	33,3%
8 a 10 anos	40,6% (65)	45,1% (32)	21,1%	22,8%	19,1%	15,7%
11 a 14 anos	24,4% (39)	11,3% (8)	28,3%	17,4%	21,8%	12,5%
15 anos ou mais	12,5% (20)	9,9% (7)	13,5%	2,4%	7,5%	1,7%

Gráfico 2 – Comparação da escolaridade da amostra segundo raça/cor com a escolaridade da população do município de São Paulo e com a da população brasileira - CENSO 2000



4.3.1 História Familiar

A presença de história familiar de DII foi mais freqüente entre os brancos, porém essa diferença não foi significativa (16,2% entre os brancos e 7,6% entre os negros, p=0,08).

4.3.2 Manifestações clínicas

A tabela 11 mostra as manifestações clínicas nos grupos de brancos e negros. Verificamos que não há diferenças entre brancos e negros nas manifestações clínicas da doença.

Tabela 11 – Dados clínicos conforme raça

Variável	Raça			p	n
	Todos	Brancos	Negros		
Sexo (M:F)	109:164	75:111	32:47	0,98	265
Média de idade anos ± dp	40,3 ± 13,9	36,7 ± 14,5	41,7 ± 12,7	0,27	264
Média da idade de início dos sintomas anos ± dp	28,4 ± 12,7	27,4 ± 12,8	30,5 ± 12,3	0,07	259
Média do tempo de doença anos ± dp	7,6 ± 7,2	8,0 ± 6,9	7,3 ± 7,1	0,46	262
História de tabagismo No. (%)	133 (48,7)	94 (50,8)	36 (45,6)	0,5	264
Tabagismo atual No. (%)	46 (34,6)	32 (34)	12 (34,3)	0,98	129
Pacientes com 12 ou mais anos de estudo No. (%)	56 (23,9)	45 (28,3)	10 (14,3)	0,03	229
História familiar No. (%)	36 (13,2)	30 (16,2)	6 (7,6)	0,08	264
Doença fistulizante No. (%)	122 (45,2)	80 (43,5)	38 (48,7)	0,49	262
História de cirurgia No. (%)	138 (50,7)	99 (53,2)	36 (46,2)	0,35	264

4.3.2.1 Raça e extensão da doença

A distribuição da localização predominante da doença ao longo do trato digestivo foi adequadamente registrada em 222 pacientes. Os brancos apresentaram doença restrita ao íleo terminal mais freqüentemente (42,4%) que os os negros (23,4%) (p=0,009). Doença restrita ao cólon ocorreu em 16,5% dos brancos versus 25% dos negros e doença íleo-colônica ocorreu em 39,2% dos brancos versus 40,6% dos negros, diferenças não significativas. Os brancos apresentaram menor proporção de doença no trato digestivo alto que os negros (1,9% versus 10,9%; p=0,007). A tabela 12 apresenta os dados de localização da doença nos dois grupos e na amostra geral.

Tabela 12 – Localização da doença conforme raça

Variável		Raça			p	n
		Todos	Brancos	Negros		
Localização da doença No. (%)	Íleo terminal	86 (37,7)	67 (42,4)	15 (23,4)	0,02	222
	Cólon	42 (18,4)	26 (16,5)	16 (25)		
	Íleo-colônica	90 (39,5)	62 (39,2)	26 (40,6)		
	Trato digestivo alto	10 (4,4)	3 (1,9)	7 (10,9)		

4.3.2.2 Raça e doença perfurante

A presença de doença fistulizante, considerada forma de apresentação mais grave, ocorreu em 43,5% dos brancos e em 48,7% dos negros (p=0,5).

4.3.2.3 Raça e gravidade da doença

Idade de início dos sintomas e tempo de doença

Não houve diferença significativa na idade de início dos sintomas entre brancos (média 27,4 anos; dp=12,8 anos) e negros (média = 30,5 anos; dp = 12,3 anos) (p=0,07).

Uso de corticosteróides, imunomoduladores e necessidade de cirurgia

Cosrticosteróides foram utilizados em 65,7% dos negros comparado com 73,9% dos brancos (p=0,21).

Não houve diferença na proporção de indivíduos necessitando cirurgia: 46,2% dos negros foram submetidos a cirurgia comparado com 53,2% dos brancos (p= 0,34). Os negros foram submetidos a 1,87 $\pm$ 1,85 cirurgias em média enquanto os brancos foram submetidos a 2,12 $\pm$ 2,5 cirurgias em média (p=0,36). Ajustando o número de cirurgias para o tempo de doença, os negros tiveram 37,7 $\pm$ 43,4 cirurgias por 100 pacientes-ano comparados com 51,6 $\pm$ 225,2 nos brancos (p=0,18).

Associação de raça e manifestações extra-intestinais

Cerca de 66% dos pacientes apresentavam manifestações extra-intestinais. Não encontramos diferença na proporção de pacientes com manifestações extra-intestinais por raça (67% dos pacientes negros versus 66,9% dos brancos; p=1,0). Da mesma forma, 63,3% dos negros versus 64,5 dos brancos apresentou manifestações articulares (p=0,57).

4.3.3 Tabagismo

Dentre os brancos, 50,8% relatava hitória de tabagismo, comparados com 45,6% dos negros (p=0.5). Desses, 34% entre os brancos e 34,3% entre os negros segue fumando (p=0.98).

4.3.4 Tratamento

Ao analisarmos o tratamento vigente, não encontramos diferença na proporção de pacientes em uso de corticosteróides (73,9% dos brancos versus 65,7% dos negros; p=0,21), imunomoduladores (74,3% dos brancos versus 74% dos negros; p=1,0); ou infliximabe (20% dos brancos versus 16,9% dos negros; p=0,72). A tabela 13 mostra o tratamento vigente nos dois grupos.

Tabela 13 – Tratamento vigente conforme raça

Tratamento	Raça		p	n
	Brancos No. (%)	Negros No. (%)		
Sulfassalazina	60 (33,1)	21 (28)	0,46	256
Mesalazina	78 (43,3)	31 (40,8)	0,78	256
Corticosteróides	25 (14)	12 (16,4)	0,69	252
Immunosupressores (aza ou mtx)	113 (62,8)	53 (68,8)	0,39	257
Infliximabe	20 (11,2)	5 (6,8)	0,36	252
Antibióticos	89 (50)	35 (45,5)	0,58	255

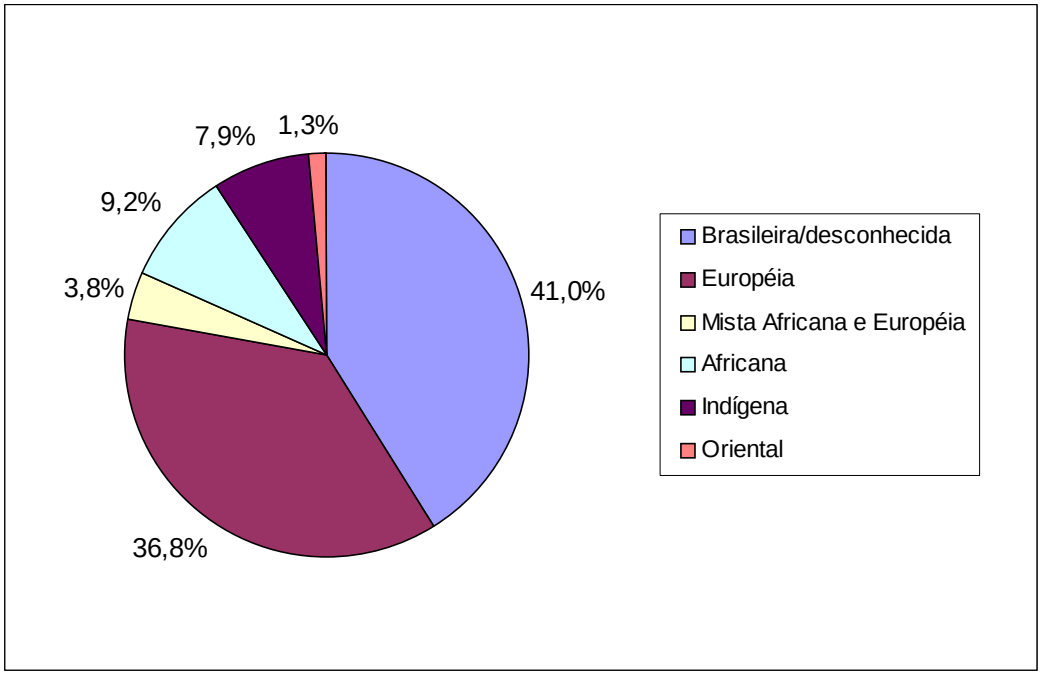
4.4 Ancestralidade

Fizemos uma análise da ancestralidade (ascendência de pais, avós e bisavós) em que a maioria refere descendência de brasileiros (41%) seguida de europeu (36,8%), africano apenas (9,2%), misto de africano e europeu (3,8%), indígena (7,9%) e amarelo (1,3%). A tabela 14 e o gráfico 3 mostram essas proporções.

Tabela 14 – Distribuição da ancestralidade na amostra

Ancestralidade	No.	%
Brasileira/desconhecida	98	41
Européia	88	36,8
Mista africana e européia	9	3,8
Africana	22	9,2
Indígena	19	7,9
Oriental	3	1,3
TOTAL	239	100

Gráfico 3 – Distribuição da ancestralidade na amostra



Observamos que não existe uma boa correlação da raça/cor declarada com a ancestralidade. Nove pacientes declarados de raça/cor branca referiam ancestralidade Africana, enquanto que 6 pacientes que se declararam pretos ou pardos referiam ancestralidade Européia. Noventa e sete pacientes (cerca de 42%) referia ancestralidade apenas Brasileira ou desconhecida.

Recategorizando os pacientes em dois grupos, um com indivíduos que tem ascendência Africana e os outros, verificamos a mesma proporção de história familiar (13,3% entre os com ascendência Africana versus 12,5% entre os outros, p=1,0), mesma proporção de pacientes com comprometimento do íleo terminal (26,1% *versus* 38,1%, p=0,35), mesma proporção de pacientes com manifestações extra-intestinais (74,2% versus 68,2%, p=0,67), e mesma média de idade de início dos sintomas (26,7 $\pm$ 10,5 versus 28,5 $\pm$ 12,6, p=0,58). O uso de medicamentos (corticosteróides, imunossupressores, infliximabe e antobióticos) foi semelhante nos dois grupos. Uma maior proporção de pacientes com ancestralidade Africana foram submetidos à cirurgia em comparação com os outros (70% versus 48,1%, p=0,03), mas se ajustarmos o número de cirurgias para o tempo de doença, não encontramos diferença (28,4 $\pm$ 27 versus 55,1 $\pm$ 224, p=0,63). Os pacientes com ancestralidade africana apresentaram uma tendência a maior prevalência de doença fistulizante, mas não significativa (60% versus 42,7%, p=0,08).

5. DISCUSSÃO

Apresentamos aqui um estudo original que aborda importantes aspectos epidemiológicos dos pacientes com DC em nosso meio. Pode-se ressaltar que encontramos características semelhantes às descritas em outros continentes. O Brasil é um país emergente e com baixa prevalência da DC, porém com uma grande concentração urbana, o que é semelhante em países da Europa e da América do Norte, onde há alta prevalência da DC.

A definição clássica de raça define grupos pela freqüência de ocorrência de pelo menos alguns genes. Em termos práticos, isso significa que a classificação por raça depende de critérios de referência utilizados na amostragem[23].

Utilizamos o critério de raça/cor auto-declarada que foi demonstrada ter uma boa correlação com marcadores genéticos de raça[25]. Analisando a raça/cor e sua relação com a ancestralidade, notamos que não há uma boa correlação entre as duas, já que alguns pacientes que se declaravam de cor branca tinham ancestralidade africana assim como alguns pacientes declarados de cor preta tinham ancestralidade européia. Parra et al.[26] e já haviam demonstraram que no Brasil há uma grande miscigenação e que os marcadores fenotípicos não se correlacionam bem com os marcadores genéticos de raça e ancestralidade africana. Pimenta et al.[27] confirmaram esses achados numa amostra de indivíduos de São Paulo. Também Marrero et al.[28] demonstraram que brasileiros classificados como brancos apresentam dissociação entre a aparência física e a ancestralidade. Assim, a raça/cor, nos nossos pacientes, parece não ter uma boa correlação com marcadores genéticos. Dessa forma,

decidimos estudar tanto raça/cor como a ancestralidade e obtivemos resultados diferentes entre si. Também decidimos analisar os pacientes de cor preta e parda em um único grupo por compartilharem características semelhantes, considerados como "negros", ou simplesmente raça negra. Além disso, obtivemos dessa forma um grupo com maior poder de comparação estatística.

Se compararmos a população aqui estudada com a população brasileira, representada nos sensos do IBGE, notamos que a população aqui descrita não difere em termos de distribuição de raça e escolaridade da população brasileira como um todo, se aproximando ainda mais da população da cidade de São Paulo.

A distribuição da população brasileira segundo a cor declarada na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios de 2004[29] mantém o padrão já observado nos últimos anos, no qual 51% da população se declara de cor branca; 42% de cor parda; 6% de cor preta e cerca de 1% de cor amarela ou indígena. No estado de São Paulo, essa distribuição ocorre da seguinte forma: 70,5% se declara de cor branca, 23,3% de cor parda, 5% de cor preta, 1,1% de cor amarela e 0,1% indígena. Na região Metropolitana de São Paulo (19.178.329 de habitantes) 63,2% se declara branca, 6,1% preta, 29,0% parda e 1,7% amarela ou indígena. (IBGE, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios em 1º de julho de 2004)[29]. Pode-se dizer assim que a população estudada reflete muito bem a população do município de São Paulo.

Um outro meio de comparação da população estudada e da população brasileira em geral é o da escolaridade. Alguns estudos parecem demonstrar que pacientes com DC têm um maior nível de escolaridade. Na nossa amostra encontramos uma menor taxa de analfabetismo, mas que parece refletir a situação do município de São Paulo que também apresenta menor taxa de analfabetismo se

comparado com a população brasileira em geral. Por outro lado, os indicadores educacionais por cor demonstram que as pessoas de cor preta e parda continuam apresentando indicadores similares e, sistematicamente, inferiores aos observados para a população branca. Isso também ocorre na população estudada. A taxa de analfabetismo da população preta e parda, por exemplo, permanece mais que o dobro da apresentada pela população branca. Por outro lado, o indicador média de anos de estudo, que resume as informações de escolaridade da população de 10 anos ou mais de idade, mostra que, no Brasil, as pessoas que se declaram brancas têm em média 7,7 anos de estudo, enquanto para aquelas autodeclaradas pretas e pardas essa média gira em torno de 6 anos, o que parece semelhante com a nossa população estudada.

Podemos assim dizer que a raça/cor não parece ser um fator de risco por si só para DC.

Como já descrito por outros autores na literatura internacional[17,21], encontramos diferença significativa na distribuição da localização da doença, com maior proporção de brancos com comprometimento do íleo terminal e maior proporção de negros com comprometimento do trato digestivo proximal. Entretanto, se utilizarmos a categorização por ancestralidade, não encontramos essas diferenças.

Não encontramos diferenças significativas ao compararmos a apresentação da DC entre as diferentes raças, de maior interesse entre negros e brancos. Em especial, de acordo com Cross et al.[15], não encontramos maior prevalência do comportamento de doença perfurante (fistulizante) entre os negros, como reportado por alguns estudos prévios. Assim como Cross et al.[15], utilizamos a classificação de Viena[30]

para definir doença fistulizante, e nessa classificação são incluídos pacientes com fístulas internas, fístulas enterocutâneas, fístulas perianais ou abscesso perianal e não são incluídas outras formas de doença perianal como utilizado por outros autores[19,31]. Um fator possivelmente determinante desses achados é que nosso estudo foi realizado em um centro terciário de referência, o que determina que pacientes em geral com maior gravidade sejam incluídos, e da mesma forma um maior número de pacientes com doença fistulizante. Por outro lado, a população estudada é muito parecida com a população brasileira reportada nos sensos do IBGE (tanto na distribuição das raças como na educação), o que nos faz pensar que pode ser uma população bastante representativa e que possíveis diferenças devido à restrição de acesso ao serviço de saúde estariam controladas.

A média da idade de início dos sintomas foi semelhante entre brancos e negros e a necessidade de cirurgia também, mesmo quando o número de cirurgias é ajustado por tempo de doença. Isso está em desacordo com alguns estudos que mostraram que os negros apresentam doença fistulizante mais grave, necessitando de maior número de reintervenções em comparação aos brancos[14,16,18] e em desacordo com o estudo de Nguyen et al.[21]. Encontramos uma tendência a maior prevalência de doença fistulizante e média de cirurgias entre os pacientes com ancestralidade Africana, mas essa diferença não se manteve ao ajustarmos o número de cirurgias pelo tempo de doença. Esses dados são importantes uma vez que todos os pacientes incluídos nesse estudo foram tratados no mesmo centro, minimizando potenciais fatores de confusão regionais que podem ter ocorrido em trabalhos multicêntricos. Outro fato importante é o de que todos os pacientes do estudo, independente da condição sócio-econômica, têm acesso ao tratamento de forma igual, já que todos os

medicamentos são dispensados gratuitamente no hospital. Esse fato é comprovado pela igual proporção de brancos e negros utilizando infliximabe, que é a droga de mais alto custo em nosso meio.

Fizemos ainda uma análise levando em conta o relato da ancestralidade. Verificamos que realmente há uma grande miscigenação e que parte dos pardos brasileiros têm alguma ancestralidade européia, assim como os negros têm pouco definida a sua ancestralidade. Se analisarmos as proporções de ancestralidade em relação a raça/cor declarada, observamos que não existe uma boa correlação entre ancestralidade e raça/cor declarada. Menos de 20% dos negros referem ascendência bem definida como africana, sendo que cerca de 6% referem ter também alguma ascendência européia. Dessa forma, podemos dizer que a população estudada é bastante heterogênea quanto a raça/cor, sendo que uma porcentagem muito pequena de raça/cor indígena é representada aqui, diferentemente do estudo de Nguyen et al.[21] que concentra entre os latinos (principalmente de Porto Rico) uma grande proporção de indígenas. Devemos ressaltar que a nossa casuística, por ser toda de um único centro, é bastante mais homogênea, representando muito bem a população do município de São Paulo, uma localidade urbana, com imigração importante de diversas localidades do país porém com características comuns de grandes centro urbanos. Não encontramos nenhuma associação entre a ancestralidade e apresentação ou mesmo as variáveis utilizadas na gravidade da doença.

Tradicionalmente, grupos raciais têm sido tratados como grupos bem definidos por características morfológicas, como cor de pele, textura do cabelo e formato da cabeça. Entretanto, com a chegada da genética, foi demonstrado de uma maneira quantificável que as diferença dentro dos grupos excede as diferença entre

grupos raciais[23,26-29]. Demonstramos aqui que grupos raciais a priori bem definidos como pretos e brancos possuem ascendência bastante variável, dificultando a definição étnica desses indivíduos. Também mostramos que não há correlação na apresentação clínica da DC e da raça/cor ou mesmo etnia na nossa população. Isso nos faz refletir sobre os critério de definição de cor/raça e etnia/ancestralidade primariamente e em segundo lugar da importância do fator genético na apresentação e evolução da DC.

Podemos concluir dessa forma que, na população brasileira de São Paulo, que representa uma população bastante miscigenada e urbana, a influência racial é mínima ou mesmo nula, e que provavelmente fatores ambientais estão implicados na gênese da DC de forma importante. Entretanto, é importante ressaltar que estudos genéticos devem ser realizados para confirmar essa hipótese de que os fatores ambientais sejam mais importante que a genética, através de estudos de ancestralidade genotípica, assim como através da determinação dos genes envolvidos na patogênese da DC como NOD2/CARD15 e sua relação com raça/cor e ancestralidade.

6. CONCLUSÕES

1 – As características epidemiológicas gerais do pacientes com DC no nosso meio são semelhantes às descritas na literatura internacional.

2 – Não encontramos diferenças significativas na apresentação clínica ou no comportamento da DC entre as diferentes raças considerando o critério raça/cor.

3 – Não encontramos diferenças significativas na apresentação clínica ou no comportamento da DC entre as diferentes raças considerando a ancestralidade como critério de amostragem.

7. REFERÊNCIAS

1 – Kornbluth A, Salomon P, Sacher, DB. Crohn's Disease. **In**: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and liver disease.* Saunders, Philadelphia, 6th edition, 1998. 1708-34.

2 – Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinic entity. *JAMA.* 1932; 99:1323-1329.

3 – Podolsky, D. K., Inflammatory Bowel Disease (First of Two Parts). *NEJM*. 1991; 325(13):928-935.

4 – Podolsky, D. K., Inflammatory Bowel Disease. *NEJM*. 2002; 347(6):417-429.

5 – Lashner B, Loftus E. True or false? The hygiene hypothesis for Crohn's disease[editorial]. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:1003-1004.

6 – Loftus EV, Sandborn W. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2002; 31:1-20.

7 – Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126:1504-1517.

8 – Souza, MHLP; Troncon, LEA; Rodrigues, CA, Viana CFG, Onofre PHC, Monteiro RA, Passos ADC, Martinelli ALC, Meneghelli UG. Evolução da Ocorrência da Doença de Crohn e da Retocolite Ulcerativa Idiopática e Análise das suas Características Clínicas em um Hospital Universitário. *Arq Gastroenterol*. 2002; 39(2):9-105.

9 – Gaburri, PD; Castro, LEVV; Ferreira, JOD, Lopes MHM, Ribeiro AMB, Alves RA, Froede EC, Oliveira, KS, Gaburri, AK, Gaburri D, Meirelles GSP, Souza AFM, Chelbi JMF. Epidemiologia, Aspectos Clínicos e Evolutivos da Doença de Crohn: Um Estudo de 60 Casos. *Arq Gastroenterol*.1998; 35(4):240-6.

10 – Kurata JH, Kantor-Fish S, Frank H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology.* 1992; 102(6):1940-1948.

11 – Reddy A, Burakoff R. Inflammatory bowel disease in African Americans. *Inflamm Bowel Dis.* 2003; 9(6):380-385.

12 – Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review os epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36(1):2-15.

13 – Paul H, Barnes R, Reese VE, Childress MH, Scott V, Leffall LDJr. Crohn's disease in black patients. *J Natl Med Assoc.* 1990; 82(10):709-712.

14 – Strauss WL, Eisen GM, Sandler RS, Murray SC, Sessions JT. Crohn's disease: does race matter? The mid-Atlantic Crohn's Disease Group. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(2): 479-483.

15 – Cross RK, Jung C, Wasan S, Joshi G, Sawyer R, Roghmann MC. Racial differences in disease phenotypes in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowe Dis.* 2006; 12(3):192-198.

16 – Goldman CD, Kodner IJ, Fry RD, MacDermott RP. Clinical and operative experience in non-Caucasian patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1986; 29(5):317-321.

17 – Deveux PG, Kimberling J, Galandiuk S. Crohn's disease: presentation and severity compared between black patients and white patients. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48(7):1404-1409.

18 – Simsek H, Schuman BM. Inflammatory bowel disease in 64 black patients: analysis of course, complications and surgery. *J Clin Gastroenterol*. 1989; 11(3):294 198.

19 – Ogunbi SO, Ransom JA, Sullivan K, Shoen BT, Gold BD. Inflammatory bowel disease in african-american children living in Georgia. *J pediatr*. 1998; 133:103-107.

20 – Kugathasan S, Loizides A, Babusukumar U, McGuire E, Tang T, Hooper P, Nebel J, Kofman G, Noel R, Broeckel U, Tolia V. Comparative phenotypic and CARD15 mutational analysis among African American, Hispanic, and white children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(7):631-638.

21 – Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, Bromfield G, Bitton A, Stempak J, Dassopoulos T, Schumm P, Gregory F, Griffiths A, Hanauer SB, Hanson J, Harris ML, Kane SV, Orkwis HK, Lahaie R, Olivia-Hemker M, Pare P,Wild GE, Rioux JD, Yang H, Duer RH, Cho JH, Steinhart H, Brant SR, Silverberg MS. Inflammatory Bowel Disease Characteristics Among African Americans, Hispanics, and Non-Hispanic Whites: Characterization of a Large North American Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1012–1023.

22 – Basu D, Lopez I, Kulkarni A, Sellin JH. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:2254-2261.

23 – Kittles RA, Weiss KM. Race, ancestry, and genes: implications for defining disease risk. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2003; 4: 33-67.

24 – IBGE–Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (2000) Brasil: 500 Anos de Povoamento. IBGE, Rio de Janeiro.

25 – Tang H, Quatermous T, Rodriguez B, Kardia SLR, Zhu X, Boerwinkle E, Schork NJ, Risch NJ. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. *Am J Hum Genet.* 2005; 76:268-275.

26 – Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100(1):177-82.

27 – Pimenta JR, Zuccherato LW, Debes AA, Maselli L, Soares RP, Moura-Neto RS, Rocha J, Bydlowski SP, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians: a study with forensic microsatellites. *Hum Hered.* 2006;62(4):190-5.

28 – Marrero AR, Leite FPN, Carvalho BA, Peres LM, Kommers TC, Cruz IM, Salzano FM, Ruiz-Linhares A, Silva Jr WA, Bortolini C. Heterogeneity of the genome ancestry of individuals classified as White in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Am J Hum Biology.* 2005; 17(4):496-506.

29 – IBGE–Instituto Brasileiro de Geografia Estatística, Censo Demográfico [internet]. Em http://www.sidra.ibge.gov.br.

30 – Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenteroloogy, Vienna 1998. *Infamm Bowel Dis*. 2000; 6(1):8-15.

31 – Samuels AD, Weese JL, Berman PM et al. An epidemiologic and demographic study of inflammatory bowel disease in black patients. Am J Dig Dis 1974; 19:156-160.