



DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NA INFÂNCIA:

AValiação CLÍNICA E EVOLUTIVA

Palavras-Chave: Doença Inflamatória Intestinal, Infância, Evolução

Marina Afonso da Silva- Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Prof.^a Dr.^a Maria Angela Ballomo Brandão- Universidade Estadual de Campinas

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças crônicas, com etiologia multifatorial devido à interação de fatores genéticos, ambientais, imunológicos e da microbiota intestinal^{1,10,12,17}. Acredita-se que indivíduos com predisposição genética iniciam uma resposta imunológica descontrolada ao interagirem com fatores ambientais, dando origem a um processo inflamatório crônico no intestino^{2,4,6,12,16}. Elas são caracterizadas por quadros recidivantes de inflamação crônica no trato gastrointestinal^{1,10} e podem ser divididas em retocolite ulcerativa idiopática (RCUI), doença de Crohn (DC) e colite não classificada (CnC). Os sintomas das DII, no entanto, costumam ser inespecíficos e se assemelham a outras doenças do trato gastrointestinal⁶.

Na infância, o quadro clínico pode surgir a partir de um ano de idade, mas o pico de ocorrência se situa entre 11 e 13 anos⁵. Estudos afirmam que o diagnóstico na infância ou adolescência ocorre em 15 a 20% do total de pacientes^{7,8}. As DII costumam apresentar fenótipo mais grave do que nos adultos^{1,2,7,9}. As manifestações nas crianças se diferem dos adultos com relação à localização, extensão e curso da doença^{2,9}. Além disso, por se tratar de doenças crônicas em faixa etária pediátrica, consequências no desenvolvimento das crianças como redução da densidade mineral óssea, impacto emocional e social e atraso da puberdade e do crescimento podem existir^{3,7,15,21}.

A incidência de DII na faixa etária pediátrica apresentou aumento nos últimos anos¹. A forma mais comum de DII na infância é a DC¹. No entanto, a epidemiologia, quadro clínico, evolução da doença e tratamentos eficazes são ainda pouco descritos na literatura pediátrica.

As DII configuram um importante problema de saúde pública visto que afetam indivíduos jovens e provocam grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, interferindo no seu crescimento, desenvolvimento e estado nutricional.

O objetivo do presente estudo foi avaliar as características clínicas e evolutivas dos pacientes pediátricos com DII acompanhados ambulatorialmente em serviço terciário.

METODOLOGIA

Estudo de coorte retrospectivo de 10/2000 a 02/2021 de pacientes com idades entre 0 e 18 anos acompanhados com diagnóstico de DII nos Ambulatórios de Gastropediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. As variáveis de análise obtidas dos prontuários foram: sexo; data de nascimento, idade início dos sintomas, idade ao diagnóstico; data da primeira e da última consulta, tempo de acompanhamento no serviço, histórico familiar, dados antropométricos, classificação da doença, índice da atividade da doença na primeira consulta e na última, sintomas iniciais, manifestações extra intestinais e tratamento.

Foram considerados critérios de inclusão do estudo:

- Idade entre 0 e 18 anos;
- Ter diagnóstico de DII confirmado por colonoscopia e biopsia
- Ter mais de 1 ano de tratamento na data da coleta de dados

Serão considerados critérios de exclusão do estudo:

- Diagnóstico de DII fora da faixa etária pediátrica (0 a 18 anos)
- Perda de seguimento clínico ou óbitos incluídos no estudo inicialmente;
- Ter menos de 1 ano de tratamento na data da coleta de dados

Para a classificação da Doença de Crohn utilizamos a Classificação de Montreal que permite uma avaliação fenotípica e comportamental da doença, bem como dos modificadores da doença perianal ao longo do acompanhamento^{19,20}.

Para a avaliação da evolução e resposta ao tratamento foram desenvolvidos escores específicos para a infância, são eles o Índice Pediátrico de Atividade da Doença de Crohn (PCDAI) e o Índice Pediátrico de Atividade da Colite Ulcerativa (PUCAI)^{7,9,13,16}.

O PCDAI inclui itens da história clínica, do exame físico e exames laboratoriais. Pontuações do PCDAI podem variar de zero à 100, com pontuações mais altas indicando doença mais ativa^{13,18}. Já o PUCAI inclui itens da atividade clínica da RCUI em

pacientes pediátricos¹⁴. Os itens também são pontuados de acordo com o grau de acometimento e as pontuações do PUCAI podem variar de zero à 85, com pontuações mais altas indicando doença mais ativa^{7,14}. Foram avaliados os dados dos escores PCDAI e PUCAI na data da primeira consulta e da última consulta.

A Classificação de Montreal subdivide a doença de Crohn de acordo com três características fenotípicas principais: idade ao diagnóstico (A), localização topográfica (L) e comportamento clínico (B)²⁰. Os pacientes foram classificados e analisados conforme o comportamento da doença, bem como os modificadores da doença perianal ao longo do acompanhamento.

RESULTADOS

Foram avaliados 43 pacientes, acompanhados com o diagnóstico de DII, no período de outubro de 2000 a Fevereiro de 2021; 24 DC, 17 RCUI e 2 DII não classificada

A tabela 1 apresenta a análise das variáveis clínicas e epidemiológicas dos 43 pacientes com DII.

Tabela 1: Variáveis clínicas e epidemiológicas dos 43 pacientes diagnosticados com DII.

Dados Gerais		
Dados Coletados	Variáveis	Resultados
Gênero	Feminino	14/43 (32.6%)
	Masculino	29/43 (67.4%)
RCUI, DC ou DII Indeterminada	RCUI	17/43 (39.5%)
	DC	24/43 (55.8%)
	Colite Indeterminada	2/43 (4.7%)
Histórico Familiar para DII	Não	43/43 (100.0%)
Idade na primeira consulta (anos)	Média ± Desvio Padrão (N)	10.17 ± 4.18 (N=43)
Idade no Início dos Sintomas (anos)	Média ± Desvio Padrão (N)	7.22 ± 5.18 (N=43) 8.42 (0.08-16.83)
Idade ao Diagnóstico (anos)	Média ± Desvio Padrão (N)	10.35 ± 4.13 (N=43) 11.08 (1.50-17.58)
Tempo de Acompanhamento (meses)	Média ± Desvio Padrão (N)	71.12 ± 49.16 (N=43) 57.00 (3.00-221.00)
Tempo entre o Início da Queixa e o Diagnóstico (meses)	Média ± Desvio Padrão (N)	23.70 ± 37.12 (N=43) 12.00 (1.00-159.00)
Diarréia		38/43 (88.4%)
Dor abdominal		34/43 (79.1%)
Fezes com sangue		31/43 (72.1%)
Emagrecimento		31/43 (72.1%)
Sintomas Extraintestinais		25/43 (58.1%)
Fezes com muco		19/43 (44.2%)
Febre		17/43 (39.5%)
Sintomas Perianais		14/43 (32.6%)
Sangramento Retal		04/43 (9.3%)
Hematemese		02/43 (4.7%)
Z score Peso (CDC/WHO DATA) no início do diagnóstico	Média ± Desvio Padrão (N)	-1.11 ± 1.44 (N=42) -1.03 (-3.98 a 1.91)
Z score Altura (CDC/WHO DATA) no início do diagnóstico	Média ± Desvio Padrão (N)	-0.82 ± 1.34 (N=41) -0.76 (-3.25 a 2.00)
Z score IMC (CDC/WHO DATA) no início do diagnóstico	Média ± Desvio Padrão (N)	-0.86 ± 1.53 (N=41) -0.46 (-4.83 a 1.67)

Dos pacientes com DC (n=24), 17/24 (70%) são do sexo masculino enquanto 7/24 (30%) são do sexo feminino. Em pacientes com RCUI (n=17),

12/17 (70%) são do sexo masculino e 5/17 (30%) são do sexo feminino, assim como as 2 pacientes da CnC.

A Tabela 2 apresenta os índices PUCAI e PCDAI ao diagnóstico e na consulta mais recente dos pacientes com DII e o tempo entre o primeiro e último PUCAI e PCDAI. O tempo entre as medidas do PUCAI teve média de 6.11 (± 3.67 anos), mediana de 5,48 e entre as medidas do PCADI foi de 6,52(± 3.34), mediana de 7,13 anos.

Tabela 2: PUCAI e PCDAI ao diagnóstico e na consulta mais recente dos pacientes diagnosticados com doença inflamatória intestinal. Além do tempo entre o primeiro e último PUCAI e PCDAI.

Índice da Doença		
Dados Coletados	Resultados	
Primeiro PUCAI (N=13/17)	0- 2 (15.4%)	
	5- 1 (7.7%)	
	8- 1 (7.7%)	
	15- 1 (7.7%)	
	20- 1 (7.7%)	
	35- 1 (7.7%)	
	50- 4 (30.8%)	
	55- 1 (7.7%)	
	70- 1 (7.7%)	
	Último PUCAI (N=12/17)	0- 6 (50.0%)
5- 2 (16.7%)		
10- 2 (16.7%)		
20- 1 (8.3%)		
35- 1 (8.3%)		
0 - 4 (33.3%)		
4- 1 (8.3%)		
Entre 11-30- 2 (16.7%)		
Primeiro PCDAI (N= 12/24)		30- 1 (8.3%)
		>30- 2 (16.7%)
	128- 1 (8.3%)	
	300- 1 (8.3%)	
	Último PCDAI (N=11/24)	0- 4 (36.4%)
2.5- 1 (9.1%)		
5- 3 (27.3%)		
10- 1 (9.1%)		
22.5- 1 (9.1%)		
25- 1 (9.1%)		

Devido ao pequeno número, não foi possível fazer a análise estatística para os valores de PUCAI e PCDAI.

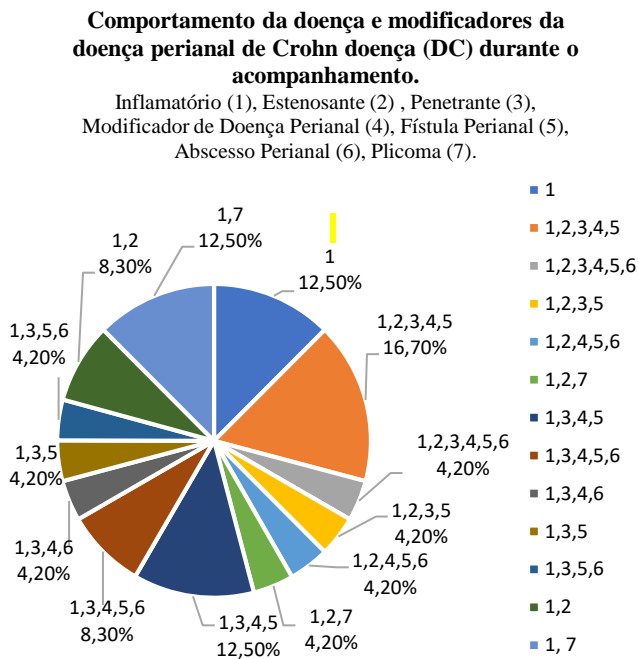
A classificação dos pacientes com doença de Crohn pelos Critérios de Montreal estão descritos na tabela 3.

Tabela 3: Classificação da Doença de Crohn pelos critérios de Montreal.

Classificação da Doença de Crohn pelos Critérios de Montreal A: Idade ao Diagnóstico, L: Localização Anatômica, B: Comportamento da Doença, P: Modificador de Doença Perianal	
A1,L1,B1	1 (4.2%)
A1,L1+4,B2	1 (4.2%)
A1,L1+L4,B3p	1 (4.2%)
A1,L2,B1	1 (4.2%)
A1,L2,B1p	1 (4.2%)
A1,L2,B3p	1 (4.2%)
A1,L3+L4,B2	2 (8.3%)
A1,L3+L4,B2p	1 (4.2%)
A1,L3,B1	2 (8.3%)
A1,L3,B1p	2 (8.3%)
A1,L3,B2	2 (8.3%)
A1,L3,B2p	1 (4.2%)
A1,L3,B3	2 (8.3%)
A1,L3,B3p	6 (25.0%)

O comportamento da doença e os modificadores da DC durante o acompanhamento estão descritos no gráfico 1.

Gráfico 1: Comportamento da doença e modificadores da doença perianal de Crohn doença (DC) durante o acompanhamento.



Dos 17 pacientes diagnosticados com RCUI, 15 (88,2%) apresentam Pancolite e 2 (11,88%) apresentam Colite do lado esquerdo. Seis pacientes (35,3%) apresentam lesão em Íleo Terminal.

Os tratamentos utilizados e suas frequências, estão listados na tabela 4.

Tabela 4: Tratamentos utilizados pelos pacientes diagnosticados com doença inflamatória intestinal durante o tratamento e a frequência.

Dados Coletados	Tratamento		
	DC (n=24)	RCUI (n=17)	P-value
Corticoide			
Sim	18 (75%)	12 (70,5%)	1.0000
Não	6 (25%)	5 (29,4%)	
Mesalazina			
Sim	10 (41,7%)	16 (94%)	0.0006
Não	14 (58,3%)	1 (5,9%)	
Sulfassalazina			
Sim	06 (25%)	05 (29,4%)	1.0000
Não	18 (75,0%)	12 (70,6%)	
Infliximab			
Sim	22 (91,7%)	11 (65%)	0.0486
Não	2 (8,3%)	6 (35,3%)	
Adalimumabe			
Sim	15 (62,25%)	02 (11,7%)	0.0012
Não	9 (37,5%)	15 (88,2%)	
Uso de NEE (Nutrição Enteral Exclusiva) antes do ANTI TNF			
Sim	04 (16,7%)	0 (0,0%)	0.1284
Não	20 (83,3%)	17 (100,0%)	
Metotrexato			
Sim	07 (29,1%)	01 (5,9%)	0.1102
Não	17 (70,8%)	16 (94,1%)	
Azatioprina			

Sim	17 (70,8%)	10 (58,8%)	0.4243
Não	7 (29,2%)	7(41,2%)	

A comparação entre as variáveis clínicas e os grupos RCUI e DC está descrita na tabela 5.

Tabela 5: Análise descritiva e comparações entre RCUI e DC.

Variável	GRUPO 1 (N=17)	GRUPO 2 (N=24)	P-Value
Tempo de Acompanhamento	75.06 ± 48.11	69.00 ± 52.21	0.5427
Tempo de Acompanhamento	67.00 (6.00-161.00)	54.50 (3.00-221.00)	
Tempo entre o Início da queixa e o Diagnóstico	27.65 ± 38.43	22.38 ± 38.03	0.3015
Tempo entre o Início da queixa e o Diagnóstico	13.00 (0.00-159.00)	9.00 (1.00-154.00)	
Idade na Primeira Consulta	10.85 ± 4.02	9.61 ± 4.44	0.7408
Idade na Primeira Consulta	10.85 (4.41-17.04)	11.39 (1.28-15.68)	
Idade no Início dos Sintomas	7.28 ± 5.34 (N=17)	6.94 ± 5.28 (N=24)	1.0000
Idade no Início dos Sintomas	8.42 (0.08-16.83)	8.88 (0.17-14.58)	
Idade ao Diagnóstico	11.00 ± 4.23 (N=17)	9.83 ± 4.22 (N=24)	0.6244
Idade ao Diagnóstico	10.50 (4.00-17.58)	11.46 (1.50-15.17)	
Gênero Feminino	5 (29.4%)	7 (29.2%)	1.0000
Gênero Masculino	12 (70.6%)	17 (70.8%)	
Dor abdominal			
Sim	12 (70.6%)	21 (87.5%)	0.2412
Não	5 (29.4%)	3 (12.5%)	
Diarreia			
Sim	15 (88.2%)	22 (91.7%)	1.0000
Não	2 (11.8%)	2 (8.3%)	
Fezes com sangue			
Sim	16 (94.1%)	13 (54.2%)	0.0064
Não	1 (5.9%)	11 (45.8%)	
Fezes com muco			
Sim	10 (58.8%)	9 (37.5%)	0.1774
Não	7 (41.2%)	15 (62.5%)	
Hematemese			
Sim	0 (0.0%)	2 (8.3%)	0.5024
Não	17 (100.0%)	22 (91.7%)	
Sangramento Retal			
Sim	3 (17.6%)	1 (4.2%)	0.2896
Não	14 (82.4%)	23 (95.8%)	
Emagrecimento			
Sim	10 (58.8%)	21 (87.5%)	0.0632
Não	7 (41.2%)	3 (12.5%)	
Febre			
Sim	3 (17.6%)	13 (54.2%)	0.0182
Não	14 (82.4%)	11 (45.8%)	
Sintomas Perianais			
Sim	4 (23.5%)	10 (41.7%)	0.2276
Não	13 (76.5%)	14 (58.3%)	
Sintomas Extraintestinais			
Sim	7 (41.2%)	17 (70.8%)	0.0576
Não	10 (58.8%)	7 (29.2%)	
Z-Score Peso	-0.59 ± 1.50 (N=16)	-1.43 ± 1.39 (N=24)	0.0484
Z-Score Peso	-0.54 (-3.98 to 1.91)	-1.19 (-3.48 to 0.96)	
Z-Score Altura	-0.54 ± 1.17 (N=16)	-1.05 ± 1.48 (N=23)	0.3246
Z-Score Altura	-0.33 (-2.64 to 1.53)	-1.26 (-3.25 to 2.00)	
Z-Score IMC	-0.29 ± 1.56 (N=16)	-1.18 ± 1.46 (N=23)	0.0441
Z-Score IMC	0.16 (-3.45 to 1.67)	-0.84 (-4.83 to 0.99)	
Tempo PUCAI	6.11 ± 3.67 (N=10)		
Tempo PUCAI	5.48 (2.09-12.41)		
Tempo PCDAI		6.52 ± 3.34 (N=6)	
Tempo PCDAI		7.13 (2.46-10.41)	

DISCUSSÃO

Assim como é visto na literatura, o estudo apresentou maior frequência para DC na faixa etária pediátrica. Além disso, a média do tempo decorrido entre o início das queixas até o diagnóstico foi de 2 anos, o que sugere a complexidade das DII e de seus diagnósticos.

A média de idade ao início dos sintomas nos pacientes com DC foi de 7 anos e 3 meses e ao diagnóstico de 10 anos e 2 meses; na RCUI foi de 7 anos e 7 meses e 11 anos; e a na CnC foi de 10 anos e 9 meses e 11 anos e 9 meses, dados semelhantes ao encontrado na literatura^{22,26}. *Kugathasan et al*, obteve a média de idade ao diagnóstico dos pacientes pediátricos com DC de 13 anos e 6 meses, da RCUI 11 anos e 9 meses e da CnC 10 anos e 6 meses²². Desta forma, é possível perceber que enquanto crianças, os pré-adolescentes são os mais acometidos.

Houve predomínio de pacientes pediátricos do sexo masculino diagnosticados tanto com DC quanto com RCUI. Nos pacientes com DC, a razão homem/mulher foi de 2,5:1, o que vai de encontro a pesquisa de *Bong Jin Kim et al*, a qual demonstra que na DC pediátrica há uma forte tendência para homens com uma proporção de homens para mulheres de 2,2/1²⁶. Já nos os pacientes com RCUI, a razão homem/mulher foi de 2,4:1, o que diverge da maioria dos estudos os quais consideram que o gênero feminino e o masculino são igualmente acometidos pela RCUI em pacientes pediátricos^{2,25}.

Observamos que os sintomas gastrointestinais mais prevalentes são, respectivamente, diarreia e dor abdominal. Em terceiro lugar, fezes com sangue e perda de peso. Além de possibilitar a frequência desses sintomas na população estudada, fez-se possível a análise fenotípica de cada grupo de doença. Os principais sintomas dos pacientes com RCUI foram fezes com sangue, diarreia e dor abdominal, já os principais na DC foram diarreia, dor abdominal, emagrecimento e presença de sintomas extraintestinais. O sintoma fezes com sangue mostrou-se significativamente mais prevalente em pacientes com RCUI da mesma forma que a febre na DC, assim como é visto nos critérios do porto revistos pela *ESPGHAN* para o diagnóstico de doença inflamatória intestinal em crianças e adolescentes²⁷.

A “tríade clássica” da DC que engloba a diarreia, a perda de peso e a dor abdominal foi vista em dois terços dos pacientes com DC. Resultado superior ao encontrado nos critérios do porto revistos pela *ESPGHAN*²⁷ em que apenas um quarto dos pacientes com DC apresentaram a tríade clássica e que refere que 6% a 23% dos pacientes apresentam sintomas extra intestinais, resultado inferior ao do presente artigo, em que mais da metade dos pacientes referiram esses sintomas. O maior risco de manifestações extra intestinais em pacientes com DC em comparação com os pacientes com RCUI também foi documentado no artigo de *Folashade et al* e os

sintomas extra intestinais mais comuns, segundo eles, são artrite e estomatite aftosa, respectivamente²⁸. No presente estudo, os sintomas extra intestinais mais frequentes foram anemia e artralgia.

Com relação aos dados antropométricos, a grande maioria dos pacientes apresentaram peso, estatura e IMC adequados para a idade no início do acompanhamento. No entanto, uma parcela significativa apresentou restrição de crescimento e magreza no seguimento. As variáveis peso e IMC foram significativamente menores no grupo com DC ao serem comparadas com o grupo com RCUI, o que é compatível com o emagrecimento característico da DC. Relação esta, também presente no estudo de *Bong Jin Kim et al*, em que 20% dos pacientes com DC apresentaram peso abaixo do percentil três por idade e sexo em vista de 14% dos pacientes com RCUI²⁶. Esses resultados reforçam uma das principais preocupações das DII na faixa etária pediátrica, afinal, são doenças crônicas e, por isso, podem levar a consequências no desenvolvimento e crescimento das crianças^{3,7,15,23}.

O estudo também avaliou os comportamentos das DII e suas classificações. Os pacientes com DC foram classificados com base no Critério de Montreal, que avalia a idade ao diagnóstico, localização e comportamento da doença. Todos os pacientes do estudo foram diagnosticados com idade ≤ 16 anos, localização anatômica mais prevalente sendo a ileo-colônica, assim como é visto no estudo de *Van Limbergen J. et al*, e comportamento de caráter inflamatório, seguido por caráter penetrante e estenosante²⁴. Além disso, cerca de metade dos pacientes apresentaram modificador da doença perianal positivo. Os pacientes com RCUI, por sua vez, foram classificados conforme a localização anatômica da doença. Foi observado que a grande maioria dos pacientes apresentavam pancolite sem acometimento de íleo terminal, assim como é visto no estudo de *Bong Jin Kim et al*²⁶.

Os tratamentos utilizados nos pacientes pediátricos com DII variou conforme o diagnóstico, o tempo de evolução e as características dos pacientes. Foi possível constatar que grande parte dos pacientes, tanto diagnosticados com RCUI quanto com DC e CnC, utilizaram terapia com Corticoide, usada principalmente para induzir a remissão da doença²⁹. O uso da Mesalazina, por sua vez, anti-inflamatório colônico principalmente utilizado para o tratamento de RCUI na tentativa de induzir a manter a remissão da doença³², foi utilizada predominantemente pelos pacientes com tal doença. Já o Influximab e o Adalimumabe, anticorpos monoclonais indicados para indução e manutenção das DII^{11,29,30}, foram utilizados predominantemente por pacientes com DC. O Metrotrexato, também utilizado para indução e manutenção da remissão das doenças²⁹, principalmente na DC³⁰, foi um medicamento utilizado principalmente em pacientes com DC. Por

fim, o imunossupressor Azatioprina foi utilizado por mais da metade dos pacientes analisados, porém foram utilizados principalmente por pacientes com DC.

CONCLUSÃO

Assim como descrito na literatura, a DII mais prevalente foi a DC, a principal faixa etária acometida foi a de 7 a 11 anos e maior frequência em meninos. Os sintomas gastrointestinais mais comuns foram diarreia e dor abdominal e as manifestações extra intestinais mais frequentes foram anemia e artralgia. O sintoma fezes com sangue mostrou-se significativamente mais frequentes em pacientes com RCUI da mesma forma que a febre na DC. A maioria dos pacientes apresentaram dados antropométricos adequados para a idade, porém, uma parcela significativa apresentou restrição de crescimento e magreza no seguimento, sendo que as variáveis peso e IMC foram significativamente menores no grupo com DC. Todos os pacientes com DC foram diagnosticados com idade ≤ 16 anos, a localização anatômica mais prevalente foi a ileo-colônica e o comportamento mais comum foi o inflamatório. Além disso, cerca de metade dos pacientes apresentaram modificador da doença perianal positivo. Os pacientes com RCUI apresentaram em sua maioria pancolite sem acometimento de íleo terminal. Devido ao pequeno número não foi possível fazer a análise estatística para os valores de PUCAI e PCDAI. Os tratamentos utilizados nos pacientes variaram conforme o diagnóstico, tempo de evolução e características dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Protásio, B. K. P. F.; Barbosa, C. M. P. M.; Neufeld, C. B.; Buck, L. D.; Laund, L. S. L.; Toporovski, M. S. & Visoni, T. C. Especificidades da apresentação da doença de Crohn na infância. *Einstein* (São Paulo), 16(1):eRC4070, 2018.
2. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Highlighting Pediatric Differences in IBD Sauer, Cary G. et al. *Medical Clinics*, Volume 94, Issue 1, 35 - 52.
3. Ferreira PV, Cavalcanti AS, Silva GA. Linear growth and bone metabolism in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* (Rio J). 2019;95:S59--S65.
4. Maranhão DDA, Vieira A, Campos T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *J Bras Med*. 2015;103:9-15.
5. Barbieri D. Inflammatory bowel diseases. *J Pediatr* (Rio J). 2000;76 Suppl1:S173-80.
6. Zaltman C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23:992-3.
7. Melo MCB, Gazzinelli BF, Oliveira APP, Ferreira AR, Fagundes EDT, Pimenta JR, et al. Doença inflamatória intestinal na infância. *Rev Med Minas Gerais* 2016; 26 (Supl 2): S35-S44.
8. Newby EA, Croft NM, Green M, Hassan K, Heuschkel RB, Jenkins H, Casson DH. Natural history of paediatric inflammatory bowel diseases over a 5-year follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(5):539-45.
9. Turner D, Otley A.R, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K. et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study *Gastroenterology* 133 2007 423-432
10. J. D. Feuerstein and A. S. Cheifetz, "Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 92, no. 7, pp. 1088–1103, 2017.
11. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *J Crohns Colitis*. 2015;9:806–815.
12. Cleynen I, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2015;6736:1–12.
13. Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al, Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:416–421.
14. Dotson JL, Crandall WV, Zhang P, et al. . Feasibility and validity of the pediatric ulcerative colitis activity index in routine clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2015;60:200–204.
15. Kuenzig ME, Lee L, El-Matary W, et al. The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Indirect costs of IBD care. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2(Suppl 1):34–41.
16. Cohn HM, Dave M, Loftus EV., Jr Understanding the Cautions and Contraindications of Immunomodulator and Biologic Therapies for Use in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1301–1315.
17. Sugihara K, Morhardt TL, Kamada N. The role of dietary nutrients in inflammatory bowel disease. *Front Immunol*. 2019;9:3183.
18. Kundhal, P.S., Critch, J.N., Zachos, M., Otley, A.R., Stephens, D., and Griffiths, A.M. Pediatric Crohn's Disease Activity Index: responsive to short-term change. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36: 83–89.
19. Rebelo A, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Da Classificação de Viena para a Nova Classificação de Montreal: Caracterização Fenotípica e Evolução Clínica da Doença de Crohn. *J Portug Gastroenterol*. 2011;18:99-100.
20. BECHARA, Cristiane de Souza et al . Caracterização de pacientes operados por doença de Crohn pela classificação de Montreal e identificação de fatores preditores de sua recorrência cirúrgica. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro , v. 42, n. 2, p. 97-104, Apr. 2015 .
21. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88:995–1000.
22. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr*. 2003;143:525–531.
23. Spray C, DeBelle GD, Murphy MS. Current diagnosis, management and morbidity in paediatric inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr*. 2001;90:400–405.
24. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135:1114–22.
25. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's Disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1424–9.
26. Kim BJ, Song SM, Kim KM et al. Characteristics and trends in the incidence of inflammatory bowel disease in Korean children: a large-center experience. *Dig. Dis. Sci*. 2010; 55: 1989-95.
27. Levine A Koletzko S Turner D Escher JC Cucchiara S de Ridder L et al. . The ESPGHAN Revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents . *J Pediatr Gastroenterol Nutr*2013 [EPUB of print].
28. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Kirschner BS, Cohen SA, Gold BD, Abramson O, Heyman MB. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):63-8. doi: 10.1002/ibd.20604. PMID: 18626963; PMCID: PMC2605161.
29. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jul;92(7):1088-1103. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28601423.
30. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [published correction appears in *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-291. doi:10.1097/MPG.0000000000002035.