

# Current overview on hospitalization and surgery in inflammatory bowel disease

Flávia Gonçalves Musauer Palacio<sup>1</sup>, Lucila Marieta Perrotta de Souza<sup>2</sup>, Heitor Siffert Pereira de Souza<sup>3</sup>, Cyrla Zaltman<sup>5</sup>

Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 21941-913, Brazil, Brasil<sup>1</sup>, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 21941-913, Brazil, Brasil<sup>2</sup>, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 21941-913, Brazil, Brasil<sup>3</sup>, D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rua Diniz Cordeiro 30, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ 22281-100, Brazil, Brasil<sup>4</sup>, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 21941-913, Brazil, Brasil<sup>5</sup>

Correspondence: Flavia G. Musauer Palacio; Email: flaviamusauer@yahoo.com.br; flaviampalacio@gmail.com

## Running title:

Hospitalization and surgery in IBD

## Author contributions:

FGMP, LMPS, HSPS and CZ were involved in writing of the manuscript. HSS and CZ were involved in coordination. All authors have made substantial contributions to drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted

## Resumen

La incidencia y la prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) están aumentando a nivel mundial, principalmente en los países en desarrollo. Las tendencias en las tasas de hospitalización y cirugía a lo largo del tiempo pueden proporcionar una descripción general sobre la progresión de la EII en todo el mundo y sugerir el papel de la introducción de nuevas terapias para modificar la evolución natural de la enfermedad, reducir el daño estructural y, en consecuencia, reducir las hospitalizaciones y cirugías. Este trabajo demostró que todos los avances observados, principalmente en las últimas 3 décadas, expresados a través de la reducción de las tasas de hospitalización y cirugía en la mayoría de las regiones del mundo, corroboran que el manejo general de los pacientes con EII ha evolucionado, y postulan que los cambios drásticos en la farmacoterapia podrían influir.

**Palabras clave:** enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hospitalización, cirugía.

## Abstract

The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) are increasing globally, mainly in developing countries. Trends in rates of hospitalization and surgery over time can provide an overview about the progression of IBD worldwide and suggest the role of introduction of new therapies in modifying natural evolution of disease, reduce structural damage and consequently reduce hospitalizations and surgeries. This work demonstrated that all the advances observed, mainly in the last three decades, expressed through the reduction of hospitalization and surgery rates in most regions of the world, corroborate that the general management of patients with IBD has evolved, and postulate that drastic changes in pharmacotherapy could play a role.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, hospitalization, surgery.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias del intestino (EII) son morbilidades crónicas del tracto gastrointestinal que se caracterizan por la presencia de un proceso inflamatorio mediado inmunológicamente, cuya etiología aún no se ha establecido. Se cree que tiene un probable origen multifactorial, en el que la predisposición genética se asocia a factores ambientales o de exposición, además de posibles cambios en la microbiota intestinal, actuando como desencadenante del desarrollo de la enfermedad.<sup>1,2,3,4</sup>

La evolución natural de las EII está marcada por periodos de actividad inflamatoria intercalados con periodos de remisión, con tendencia a desarrollar daño estructural intestinal.<sup>5,6</sup> Estos daños pueden ser irreversibles, desde el punto de vista del tratamiento farmacológico, estando indicada la cirugía. La cirugía no es curativa, ya que son enfermedades sistémicas, pero está indicada para el tratamiento de complicaciones y refractariedad al tratamiento clínico.<sup>7,8</sup>

El riesgo de hospitalizaciones y cirugías relacionadas con la EII se ha asociado a estos fenotipos complicados de las enfermedades, con peor evolución y pronóstico a largo plazo.<sup>6,9,10</sup> El alcance, la ubicación y la gravedad del daño estructural, los fenotipos complicados, la falta de respuesta a los corticoides y/o inmunosupresores, la dependencia de los corticoides y el tabaquismo se consideran factores de riesgo para la cirugía.<sup>11,12,13</sup>

Hay un predominio de pacientes jóvenes con EII y las recaídas de la enfermedad generan un gran impacto en la productividad laboral y la calidad de vida como consecuencia del ausentismo, las hospitalizaciones y las cirugías.<sup>14,15</sup> Los costos directos e indirectos se vuelven progresivamente significativos tanto para el Sistema de Salud (tratamientos farmacológicos, hospitalizaciones y cirugías) como para el sistema de seguridad social (licencias del trabajo y jubilaciones anticipadas)<sup>16</sup>, Considerando la diversidad regional, tanto socioeconómica como epidemiológica, de las EII en Brasil, la implementación de estrategias de salud pública, una mejor distribución de recursos e inversiones es fundamental, con el objetivo de reducir los costos públicos en el mediano y largo plazo.

Hay un aumento gradual en la incidencia y prevalencia mundial de las EII en las últimas décadas.<sup>17</sup>, lo que lleva a un creciente interés en los diversos aspectos de la enfermedad. Así, la evaluación temporal de la variación en las tasas de hospitalización, procedimientos quirúrgicos relacionados con la enfermedad, introducción de nuevos fármacos, cambios en las estrategias terapéuticas, en diferentes poblaciones y regiones del mundo, permitiría proyectar cómo están evolucionando las EII en las últimas décadas.

Se trata de una revisión narrativa con una búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE y EMBASE, que hace referencia a estudios transversales de población y de cohorte de cualquier país/región donde se incluyan datos clínicos/epidemiológicos sobre hospitalizaciones y cirugías en pacientes con EII, si existe una fecha límite de publicación, publicados en inglés. Se excluyeron los estudios que utilizaron poblaciones en el grupo de edad pediátrica.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LAS EII

Los estudios de población muestran que en el siglo XX la incidencia de EII estaba aumentando en los países occidentales o industrializados. Desde principios del siglo XXI, se puede observar un aumento progresivo de la incidencia de EII en países en vías de desarrollo, como los de América Latina, algunos países de Asia y Norte de África, además de Australia.<sup>18,19,20,21,22</sup> Sin embargo, existe una clara discrepancia cuantitativa, con predominio de estudios realizados en países desarrollados (principalmente EE. UU., Canadá y Europa Occidental), cuando se comparan con países en vías de desarrollo.

Al analizar los países de América Latina, estudios individualmente por país/región, hay una falta de estudios poblacionales en el país, pero los estudios regionales realizados han mostrado un aumento en la prevalencia y una tendencia a un aumento en la incidencia de las EII.<sup>23,24,25,26,27,28,29</sup> A pesar de la heterogeneidad de los datos existentes, podemos destacar dos revisiones sistemáticas<sup>22,30</sup> que incluyeron estudios realizados hasta 2018, en América Latina y el Caribe, que confirman el aumento en la incidencia y prevalencia de las EII, con lugares donde estas tasas se han duplicado. Más recientemente, un estudio a nivel nacional que utilizó una base de datos pública en Brasil estimó una tendencia hacia la estabilización en la tasa de incidencia y un aumento significativo en la prevalencia de las EII (EC y CU)<sup>31</sup>.

Sin embargo, las hospitalizaciones y cirugías relacionadas con las EII tienen datos epidemiológicos controvertidos, debido a la heterogeneidad de los estudios, es decir, la variabilidad de la población estudiada y la metodología utilizada.<sup>9,32,33,34,35,36</sup> Pero existe una tendencia mundial hacia la reducción de las tasas quirúrgicas en las últimas décadas<sup>37</sup>, así como la letalidad asociada con las hospitalizaciones y cirugías de estos pacientes<sup>38,39,40</sup>.

Un estudio reciente realizado por nuestro grupo en Brasil, utilizando la base de datos del Sistema Único de Salud, fuente oficial del Ministerio de Salud, mostró una reducción significativa en la última década con respecto a las tasas de hospitalización (24%), cirugías relacionadas con las EII (35%) y letalidad relacionadas con las cirugías (15%) durante un período de 11 años<sup>41</sup>.

## CIRUGÍAS

La enfermedad de Crohn es responsable de una proporción de cirugías mayor que la de la CU, y su riesgo acumulado de cirugía es mayor que en la CU<sup>42</sup>. Aproximadamente, el 50% de los pacientes son operados en los primeros 10 años de la enfermedad y entre el 70% y el 80% esto ocurre a lo largo de sus vidas.<sup>7,8,43,44</sup>

Los factores de riesgo para la cirugía en las EII descritos en la literatura son poco consistentes y tienen una gran variabilidad, con algunos sesgos por la realización de estudios en centros de referencia<sup>45</sup> o por el pequeño número de muestra. En cuanto a la EC, se consideran posibles factores de riesgo aislados asociados a la primera intervención quirúrgica, mayor extensión de la enfermedad, fenotipo complicado y localización ileal.<sup>44,46</sup>

En la CU, la extensión de la enfermedad se ha considerado un factor de riesgo importante para la cirugía, con mayor probabilidad de colectomía en colitis izquierda y extensa.<sup>9, 47</sup> Estudios que involucraron a pacientes diagnosticados en las décadas de 1960 y 1980, las tasas se acercaron al 20%-30% en los primeros 10 años de la enfermedad.<sup>45</sup> Estudios más recientes mostraron valores más bajos, alrededor del 10%.<sup>6, 48, 49</sup>

Sin embargo, se hizo evidente que el riesgo de cirugía ha ido disminuyendo en las últimas décadas.<sup>8, 44, 50, 51, 52</sup> Considerando la revisión sistemática y metaanálisis sobre el riesgo de cirugía en pacientes con EI, que incluyó estudios

poblaionales de Canadá, EE. UU. y países de Europa, se demostró una reducción en la tasa de cirugía para EC y CU, siendo más significativa en EC, si se consideran las últimas cinco décadas. El análisis del riesgo de cirugía según la duración de la enfermedad (1, 5 y 10 años) mostró que en ese grupo cuyo diagnóstico ocurrió después de 1990, el riesgo de cirugía en 5 y 10 años de evolución fue del 27,7% y del 38,7% para EC y 9,9% y 13,7% para CU, respectivamente.<sup>37</sup>

La mayoría de los trabajos en la literatura son estudios transversales que caracterizan la evolución temporal de las tasas de hospitalización y cirugías en pacientes con EI, utilizando bases de datos estadísticas del país, región o centro de referencia, como se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1. Tasas de cirugías en enfermedades inflamatorias intestinales según revisión de la literatura**

	TASAS DE CIRUGÍAS						
	Estudio	Fuente de datos	País	Años	Tamaño de la población	Tasas	Resultados
EC	Ma C et al	Base de datos de alta de todas las hospitalizaciones en un condado (Calgary)	Canadá	2002-2010	981	3,8/100 personas por año	Disminuyó 3,5% por año (solo cirugías de emergencia)
	Ramadas et al	Cohorte poblacional de Cardiff	Gales	1986-2003	341	59 a 25% (1 y 5 años)	Las tasas disminuyeron
	Nguyen et al	Registros computarizados de Manitoba Health	Canadá	1988-2008	3403	30%, 22% y 18% (riesgo de primera cirugía en 5 años, en 3 cohortes temporales, respectivamente)	El riesgo disminuyó en pacientes diagnosticados después en comparación con los diagnosticados antes de 1996
UC	Kaplan et al	Base de datos de alta hospitalaria en un centro de referencia	Canadá	1997-2009	775	5,4 a 2,3 / 100.000 personas por año	Tasas disminuidas (-7,4%) pero no a colectomía emergente
	Worley et al	Registro de todas las admisiones al Servicio Nacional de Salud	Inglaterra	2003-2016	17580	17-21% (1 y 3 años) después de ingresos de emergencia	Disminuyó 3,1% por año, pero no a colectomía emergente
	Samuel et al	Historial médico vinculado a clínicas y hospitales de un condado (Olmsted)	USA	1970-2004	369	3,8%, 13,1%, 18,9% (1, 5 y 10 años)	Mayor riesgo de colectomía en recién nacidos
EC Y CU	Vester-Andersen et al	Cohorte poblacional de Copenhague (Registro de datos danés)	Dinamarca	2003-2011	513	29% de EC y 12% de CU	No significativo
	Meregaglia et al	Registros de alta hospitalaria nacional	Italia	2005-2011	109657	12,4% a 14,6% para EC y 5,8% a 8,0% para CU	Aumento del 17% para EC y del 26% para CU
	Rungoe et al	Registro Nacional de Pacientes de Dinamarca	Dinamarca	1979-2011	48967	44,7% a 19,6% para EC y 11,7% a 7,5% para CU	Disminución significativa con el tiempo
	Palacio et al	Base de datos del Sistema Público de Salud de Brasil	Brasil	2005-2015	47669	Total de 8,8% a 5,7%	Tasa general de disminución 35,2%
	Bewtra et al	Datos de la Encuesta Nacional de Altas Hospitalarias	USA	1990-2003	1846730	2,8 a 5,0 por 100.000 personas para EC y 1,6 a 3,4 para CU	Las tasas se mantuvieron estables para ambas enfermedades
	Bernstein et al	Base de datos de información sanitaria de Statistics Canada	Canadá	1994-2001	73615	Total de 48% para EC y 54,8% para CU	Estable para EC, aumento para CU

En cuanto a CU, estudios canadienses<sup>51</sup> y, más recientemente, ingleses<sup>53</sup> han demostrado una reducción general en las tasas de colectomía en las últimas dos décadas, sin embargo, sin una reducción en las cirugías de emergencias. En la EC, además de una reducción general de las cirugías, estas son cirugías predominantemente electivas<sup>54</sup>.

## HOSPITALIZACIÓN

En cuanto a las tasas de hospitalización, los datos son controvertidos. Un estudio de población reciente comparó las tasas de hospitalización en los países occidentales con las de los países recientemente industrializados, mostrando tasas más altas en los países occidentales, con una tendencia hacia la estabilización o la reducción. En algunos

de los países industrializados recientemente incluidos, la tasa de hospitalización ha ido en aumento, concomitante con la creciente prevalencia de la enfermedad<sup>56</sup>. Contradictoriamente, hay estudios de países desarrollados, como Portugal, que identificaron un aumento en las tasas de hospitalización en las últimas dos décadas<sup>32</sup>, de 12,7 a 16,1 casos por 100.000 habitantes, atribuido al aumento de la prevalencia de la enfermedad en el país, sumado al envejecimiento de la población.

La literatura ha sugerido que la enfermedad perianal y el fenotipo no inflamatorio en la EC, así como la pancolitis ulcerosa<sup>9, 45</sup> predictores del riesgo de hospitalización, similares a los de la cirugía. Vester-Andersen MK et al demostraron que los pacientes noruegos con EC tenían una mayor tasa de hospitalización en comparación con el

grupo de CU (66% vs 47%), principalmente en el primer año después del diagnóstico de la enfermedad, y disminuyendo con el tiempo (en EC 7 y 0,9 días/persona por año en año en 1<sup>o</sup> año y en 5<sup>o</sup> año, respectivamente, y la CU 4,7 y 0,7 días/persona por año en 1<sup>o</sup> año y en 5<sup>o</sup> año, respectivamente <sup>9</sup>. Un estudio canadiense mostró que las cirugías eran la principal indicación de hospitalización en pacientes con CU en comparación con la EC <sup>33</sup>. Un estudio de población húngara evaluó la prevalencia de hospitalizaciones en 331 pacientes con EC, detectando tasas relativamente

altas desde el primer año después del diagnóstico, pero aumentando hasta 5 años después del diagnóstico, siendo 32,3%, 45,5% y 53,7%, respectivamente. Estos autores concluyeron que el fenotipo no inflamatorio, penetrante, la enfermedad perianal, la necesidad de inmunosupresores y de cirugías en la EC son factores de riesgo de hospitalización similares a los de la cirugía <sup>43</sup>. Las internaciones en 1<sup>o</sup> año de enfermedad se asociaron con la realización de cirugía en el 27% de los casos <sup>43</sup>, que puede considerarse una media similar a la encontrada en otros trabajos. La Tabla 2 resume los principales estudios evaluados en esta revisión.

**Tabla 2. Tasas de hospitalizaciones en enfermedades inflamatorias intestinales según revisión de la literatura**

HOSPITALIZACIONES	Estudio	Fuente de datos	País	Años	Tamaño de la población	Tasas	Resultados
EC	Nguyen et al	Registros computarizados de Manitoba Health	Canadá	1988-2008	3403	0,7, 0,8 y 0,6 por persona por año (tasa de hospitalización a 5 años en 3 cohortes temporales, respectivamente)	No hay tendencias consistentes en las tasas de hospitalización entre las cohortes de diagnóstico.
	Samuel et al	Historial médico vinculado a clínicas y hospitales de un condado (Olmsted)	USA	1970-2004	369	Total de 47% / 134 a 88 por 1000 pacientes por año	Tendencia a la reducción
EC Y CU	Vester-Andersen et al	Cohorte poblacional de Copenhague (Registro de datos danés)	Dinamarca	2003-2011	513	Total de 66% EC y 47% CU	Disminuyó para EC en 7 días por persona por año a 0,9 y de 4,7 a 0,4 para CU
	Dias et al	Base de datos de alta de hospitales públicos a nivel nacional	Portugal	2000-2015	25732	12,7 a 16,1 por 100.000 habitantes	Incrementado para EC, estable para CU
	Meregaglia et al	Registros de alta hospitalaria nacional	Italia	2005-2011	109657	Total de 47,6% EC y 52,4% CU	Tendencia decreciente en CU y estabilización en EC
	Palacio et al	Base de datos del Sistema Público de Salud de Brasil	Brasil	2005-2015	47669	3,72 a 2,83 por 100.000 habitantes	Disminución general de la tasa 24%
	Bewtra et al	Datos de la Encuesta Nacional de Altas Hospitalarias	USA	1990-2003	1846730	9,3 a 17,1 por 100.000 personas para EC y 8,2 a 12,4 para CU	Aumento significativo para EC pero no para CU
	Bernstein et al	Base de datos de información sanitaria de Statistics Canada	Canadá	1994-2001	73615	29,2 a 26,9 por 100.000 para EC y 12,6 a 13,3 por 10.000 para CU	Ligera disminución para EC y tasas estables para CU

Recientemente, el Comité de Epidemiología de European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) concluyó que los datos sobre las tasas de hospitalización son heterogéneos y contradictorios, pero en relación con las cirugías, hay una reducción constante en sus tasas <sup>57</sup>.

**IMPACTO DE LA TERAPIA CON DROGAS EN LAS TASAS DE CIRUGÍA Y HOSPITALIZACIÓN**

Las EII más graves conllevan un mayor número de hospitalizaciones, cirugías, aumento de la morbilidad con peor calidad de vida y mayores costos directos e indirectos para el sistema de salud. La introducción de nuevos medicamentos, los cambios en las estrategias terapéuticas, la inclusión de nuevos parámetros diagnósticos y evolutivos tienden a promover cambios en la historia natural de la enfermedad <sup>5</sup>.

Los agentes biológicos introducidos hace más de dos décadas han demostrado que pueden modificar la evolución natural de la historia de las EII, reduciendo el daño estructural si se introducen temprano. Esta terapia está indicada para el tratamiento de la EC y en la CU con actividad moderada a severa, en la EC perianal penetrante o en presencia de manifestaciones extraintestinales <sup>42</sup>.

Se postula que la introducción de nuevos fármacos (inmunosupresores y biológicos) así como el aumento progresivo de su uso está asociado a cambios temporales en las tasas de cirugías y hospitalizaciones. <sup>8, 10, 46, 50, 52,</sup>

<sup>58</sup>. Sin embargo, estos cambios no siempre son similares en diferentes países o regiones, ya que dependen de la disponibilidad de medicamentos, el acceso a especialistas y la demora en el diagnóstico y/o inicio del tratamiento.

Estudio retrospectivo realizado por Cosnes et al. <sup>47</sup> compuesto por una cohorte de 565 pacientes con EC seguidos durante un período de 25 años, con el objetivo de evaluar el impacto del uso de inmunosupresores sobre la necesidad de cirugías. No hubo cambios significativos en el riesgo acumulado de cirugías, habiendo variado de 0,29 a 0,17 durante el período de estudio. La tasa general de cirugías en el estudio fue del 34%.

El estudio de Schnitzler et al <sup>59</sup> compuesto por una cohorte más robusta de 614 pacientes con EC que utilizan biológicos, provenientes de un centro de referencia en Bélgica, evaluó las tasas de hospitalización a partir de las cirugías durante un período de 5 años. Se ha demostrado una reducción en estas dos tasas en los respondedores primarios a Infliximab. En este grupo, la necesidad de cirugía se redujo de 7,41 por 100 pacientes por año a 3,2 por 100 pacientes por año durante un período de 5 años. En los grupos de pacientes que interrumpieron la terapia por pérdida de respuesta o no respondedores primarios, por el contrario, hubo un aumento en la necesidad de cirugía: 6,98 a 16,33 por 100 pacientes por año y 9,33 a 18,35 por 100 pacientes por año, respectivamente. La tasa total de cirugías detectadas en este estudio fue del 23,5%.

La revisión sistemática de Mao EJ et al. al estudiar la efectividad de los biológicos, a excepción del vedolizumab, se demostró una reducción significativa en las tasas de hospitalización y cirugía<sup>56</sup>. Un estudio sueco reciente (2020) con 200 pacientes con EII que tomaban infliximab concluyó que el biológico redujo la necesidad de cirugías y tuvo un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes.<sup>60</sup> Sin embargo, un estudio canadiense realizado por Murthy et al. concluyó que el uso frecuente de anti-TNF (Infliximab) no redujo las tasas de hospitalización y cirugías relacionadas con las EII para ambas enfermedades. Este resultado puede deberse al uso inadecuado de la droga o al inicio tardío de su uso o su subutilización, en el caso de CU.<sup>61</sup>

En la revisión de la literatura realizada no se detectó reducción significativa de las tasas de cirugías de hospitalización tras la introducción de anti-TNF, siendo interesante la existencia de una reducción paulatina de estas tasas incluso antes de la introducción de la terapia biológica. Este hecho indica que otras variables deberían tener un efecto potencial en las tasas de cirugía y hospitalización, tales como: perfil clínico de la muestra, fenotipo de la enfermedad, tiempo de inicio de terapia biológica, acceso a terapia biológica, acceso a pruebas diagnósticas y centros de referencia. Estos mismos parámetros también pueden justificar, en el caso de CU, una reducción solo en la tasa de cirugías electivas, pero no de las emergencias. Otra limitación importante es la ausencia de cohortes a largo plazo, lo que dificulta evaluar el impacto de diferentes biológicos en las tasas de cirugía y hospitalización, lo que justifica estudios prospectivos.

## CONCLUSIÓN

Todos los avances observados, principalmente en las últimas 3 décadas, expresados a través de la reducción de las tasas de hospitalización y de cirugías en la mayoría de las regiones del mundo, corroboran que el manejo general de los pacientes con EII ha evolucionado, y postulan que los cambios drásticos en la terapia medicamentosa han sido fundamentales.

Diagnóstico y tratamiento medicamentoso precoces y adecuados, derivación a Centros Especializados en EII, identificación de factores de riesgo de mala evolución, valoración de tasas de hospitalización y cirugía<sup>9, 47, 62</sup> son elementos fundamentales para establecer estrategias de salud para una mejor atención a los pacientes con EII.

## REFERENCIAS

- De Souza HSP. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: Today and tomorrow. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(4):222–229.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79(4):263–289.
- De Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13–27.
- De Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: An integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):739–749.
- Domènech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2014;32(4):320–327.
- Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785–1794.e4.
- Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. *Gastroenterology*. 2004;(May 2005):1–17.
- Ramadas A V, Gunesh S, Thomas GAO, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): A study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. 2010;59(9):1200–1206.
- Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg MV, Bengtsson BG, Blixt T, Munkholm P, et al. Hospitalisation, surgical and medical recurrence rates in inflammatory bowel disease 2003–2011–A Danish population-based cohort study. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(12):1675–1683.
- Bernstein CN, Loftus E V., Ng SC, Lakatos PL, Mowm B. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut*. 2012;61(4):622–629.
- Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
- Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630–649.
- S da Costa Ferreira, L Cavalcanti Dias Xavier, P Maria Lemos, L Rose Otoboni Aprile, B Bezerra Martins de Oliveira, I Steltenpool Tonin Borges, et al. P240 Surgical resection in a tertiary IBD centre in Southeastern Brazil: clinical aspects and associated factors. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(Supplement\_1):S217–S217.
- Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(11):1575–1584.
- Parra RS, Chebli JMF, Amarante HMBS, Flores C, Parente JML, Ramos O, et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. *World J Gastroenterol*. 2019;25(38):5862–5882.
- de S B Fróes R, Carvalho ATP, de V Carneiro AJ, de Barros Moreira AMH, Moreira JPL, Luiz RR, et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *Eur J Heal Econ*. 2018;19(3):463–470.
- Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(12):720–727.
- Baumgart DC, Bernstein CN, Abbas Z, Colombel JF, Day A S, D'Haens G, et al. IBD Around the world: Comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: Proceedings of the World Digestive Health Day 2010 - Inflammatory bowel disease task force meeting. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(2):639–644.

19. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42.
20. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ et al. Incidence and Phenotype of Inflammatory Bowel Disease From 13 Countries in Asia-Pacific: Results From the Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiologic Study 2011- 2013. *Gastroenterology*. 2016;150(4):S21.
21. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778.
22. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2):304-312.
23. Teixeira MG, Habr-Gama A, Takiguti CK. Aspectos Epidemiológicos da doença de Crohn em 140 pacientes no serviço de colo-proctologia do HCFMUSP. *Rev bras Coloproct*. 1993;13(4):128-132.
24. Souza MHL, Troncon LE de A, Rodrigues CM, Viana CFG, Onofre PHC, Monteiro RA et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2002;39(2):98-105.
25. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRDC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20-25.
26. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, Silva RMD, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 2015; 21(4): 1197-1206
27. Iade B, Buenavida GB, Casañas A. Incidence of inflammatory bowel disease in two medical centers in Uruguay , during the period 2007-2011. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(4):263-270.
28. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 Jul;35(4):259-264.
29. Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C, et al. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016;22(22):5267-5275.
30. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee, E., Lee, A., Paramsothy S, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2019;25(47):6866-6875.
31. A B Quaresma, A O M C Damiao, C S R Coy, D O Magro, D A Valverde, R Panaccione, et al. DOP41 Temporal Trends in the epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(Supplement\_1):S079-S080.
32. Dias CC, Santiago M, Correia L, Portela F, Ministro P, Lago P, et al. Hospitalization trends of the Inflammatory Bowel Disease landscape: A nationwide overview of 16 years. *Dig Liver Dis*. 2019 ;51(7):952-960.
33. Bernstein CN, Nabalamba A. Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):110 -118.
34. Bewtra M, Su C, Lewis JD. Trends in Hospitalization Rates for Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(5):597-601.
35. Huh G, Yoon H, Choi YJ, Shin C M, Park Y S, Kim N, et al. Trends in emergency department visits and hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the era of biologics. *PLoS One*. 2019;14(1). e0210703
36. Merzaglia M, Banks H, Fattore G. Hospital Burden and Gastrointestinal Surgery in Inflammatory Bowel Disease Patients in Italy: A Retrospective Observational Study. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):853-862.
37. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyen J, Jette N, Fiest KM , et al. Risk of Surgery for Inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006.
38. Sewell, J.L., Yee, H.F. 13-Year Mortality Trends Among Hospitalized Patients With Inflammatory Bowel Disease. *BMC Gastroenterology*. 2012;12:79.
39. Opstelten JL, Vaartjes I, Bots ML, Oldenburg B. Mortality After First Hospital Admission for Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Registry Linkage Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(10):1692-1699.
40. Bähler C, Vavricka SR, Schoepfer AM, Brüngger B, Reich O. Trends in prevalence, mortality, health care utilization and health care costs of Swiss IBD patients: A claims data based study of the years 2010, 2012 and 2014. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):1-14.
41. Palacio, F.G.M., de Souza, L.M.P., Moreira, J.P.L. Luiz RR, de Souza HSP, Zaltman, C. Hospitalization and surgery rates in patients with inflammatory bowel disease in Brazil#: a time # trend analysis. *BMC Gastroenterol*. 2021:1-11.
42. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571-607.
43. Golovics, P. A., Lakatos, L., Mandel, M. D., Lovasz, B. D., Vegh, Z., Kurti, Z et al. Prevalence and predictors of hospitalization in Crohn's disease in a prospective population-based inception cohort from 2000-2012. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7272-7280.
44. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg*. 2000;231(1):38-45.
45. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):1858-1866.
46. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011;60(7):930-936.
47. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005;54(2):237-241.
48. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: Results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):431-440.

49. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: Results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(8):1228–1235.
50. Lakatos PL, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, et al. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):579–588.
51. Kaplan GG, Seow CH, Ghosh S, Molodecky N, Rezaie A, Moran GW, et al. Decreasing Colectomy Rates for Ulcerative Colitis: A Population-Based Time Trend Study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(12):1879–1887.
52. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: A nationwide cohort study 1979-2011. *Gut.* 2014;63(10):1607–1616.
53. Guy Worley, Alex Almoudaris, Paul Bassett, Jonathan Segal, Akbar, Ayesha, Subrata Gosh et al. Colectomy rates for ulcerative colitis in England 2003-2016. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(4):484–498.
54. Ma C, Moran GW, Benchimol EI, Targownik LE, Heitman SJ, Hubbard JN et al. Surgical Rates for Crohn's Disease are Decreasing: A Population-Based Time Trend Analysis and Validation Study. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(12):1840–1848.
55. Nguyen GC, Nugent Z, Shaw S, Bernstein CN. Outcomes of patients with Crohn's disease improved from 1988 to 2008 and were associated with increased specialist care. *Gastroenterology.* 2011;141(1):90–97.
56. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-Notas  
analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(1):3–13.
57. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of New Treatments on Hospitalisation, Surgery, Infection, and Mortality in IBD: a Focus Paper by the Epidemiology Committee of ECCO. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):216–225.
58. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: What is the actual risk? *Gut.* 2011;60(9):1178–1181.
59. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* 2009 Apr;58(4):492-500.
60. Hossain A, Lördal M, Olsson AE, Storlåhls A, Aleman S, Eberhardson M, et al. Sustained clinical benefit, improved quality of life, and reduced intestinal surgery from maintenance infliximab treatment in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2020 Feb;55(2):178-183.
61. Murthy SK, Begum J, Benchimol EI, Bernstein CN, Kaplan GG et al. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases#: a population-based interrupted time series study. *Gut* 2019:1–10.
62. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J et al. Clinical Course in Crohn's Disease: Results of a Norwegian Population-Based Ten-Year Follow-Up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1430 –1438.

**Conflict of interest statement** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article

**Funding** The authors had no financial support for the research.