



**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina**

ROBERTHA BACCARO BIONDI

**Fatores relacionados com risco
cardiovascular em indivíduos com Doença
Inflamatória Intestinal**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título
de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientadora: Prof^a Dr^a **Ligia Yukie Sasaki**

Coorientador: Prof. Titular **Sérgio Alberto Rupp de Paiva**

Colaborador: Prof. Dr. **João Carlos Hueb**

**Botucatu
2018**

Robertha Baccaro Biondi

Fatores relacionados com risco cardiovascular em indivíduos com Doença Inflamatória Intestinal

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientadora: Prof^a Dr^a Ligia Yukie Sasaki

Coorientador: Prof. Titular Sérgio Alberto Rupp de Paiva

Colaborador: Prof. Dr. João Carlos Hueb

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Biondi, Robertha Baccaro.

Fatores relacionados com risco cardiovascular em indivíduos com
doença inflamatória intestinal / Robertha Baccaro Biondi. -
Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Lígia Yukie Sasaki

Coorientador: Sergio Alberto Rupp de Paiva

Capes: 40101002

1. Doenças das artérias carótidas. 2. Colite ulcerativa. 3.
Doenças inflamatórias intestinais. 4. Crohn, Doença de. 5. Sistema
cardiovascular - Doenças. 6. Espessura intima-media carotídea.

Palavras-chave: aterosclerose carotídea; colite ulcerativa; doença
de Crohn; doenças cardiovasculares; espessura intima-media
carotídea.

Robertha Baccaro Biondi

Avaliação do risco cardiovascular em indivíduos com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa Idiopática

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientadora: Prof^a Dr^a Ligia Yukie Sasaki

Coorientador: Prof. Titular Sérgio Alberto Rupp de Paiva

Colaborador: Prof. Dr. João Carlos Hueb

Comissão Examinadora

Prof.(a)Dr.(a): _____

Universidade: _____

Prof.(a)Dr.(a): _____

Universidade: _____

Prof.(a)Dr.(a): _____

Universidade: _____

Botucatu, _____ de _____ de _____.

Dedicatória

*Aos meus pais, Carlos e Mara, o meu
reconhecimento e gratidão*

Agradecimientos

À *Deus*, pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos.

A minha *família*, por todo apoio e carinho, permanecendo ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

Ao Prof. Titular *Sérgio Alberto Rupp de Paiva* e à Prof^a Dr^a *Ligia Yukie Sassaki* pelos ensinamentos, paciência e orientação.

Ao Prof. Dr. *João Carlos Hueb* e Dr. *Pericles Sídney Salmazo* pela valiosa colaboração no estudo.

Aos *pacientes* do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais e da Central de Infusão de Medicamentos Especiais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu pela participação no estudo.

Ao grupo de Doença Inflamatória Intestinal, *Rosemary, Elen, Fernanda, Isabel e Carina*, pela amizade e incentivo durante todo esse período.

As *nutricionistas* do Serviço Técnico de Nutrição e Dietética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela ajuda e compreensão, principalmente quando foi preciso me ausentar do trabalho.

A *todos* que direta ou indiretamente contribuíram em algum momento para realização deste trabalho e participaram desta etapa da minha vida, a vocês minha eterna gratidão.

Sumário

Resumo.....	1
Abstract	3
1. Introdução.....	5
2. Objetivo.....	9
3. Materiais e Métodos.....	11
3.1 Delineamento do estudo	12
3.2 População de estudo	12
3.2.1 Grupo DII.....	12
3.2.2 Grupo controle.....	12
3.3 Instrumentos	13
3.3.1 Variáveis sociodemográficas e antropométricas.....	13
3.3.2 Variáveis clínicas	13
3.3.2.1 Classificação e Índice de Atividade da Doença de Crohn	13
3.3.2.2 Classificação e Índice de Atividade de Retocolite Ulcerativa	14
3.3.3 Variáveis para avaliação do risco cardiovascular.....	14
3.3.3.1 Escore de Risco de Framingham.....	14
3.3.3.2 Espessamento médio-intima e placas de aterosclerose nas carótidas	14
3.3.4 Variáveis bioquímicas	15
3.4 Aspectos éticos	15
3.5 Análise Estatística	15
4. Resultados.....	17
5. Discussão.....	22
6. Conclusão	27
7. Referências.....	29
8. Anexos.....	36
9. Apêndices.....	44

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Características demográficas e clínicas do grupo DII e controle	19
Tabela 2.	Classificação do índice de massa corporal do grupo DII e controle ...	20
Tabela 3.	Dados bioquímicos do grupo DII e controle	20
Tabela 4.	Espessura médio-intimal das carótidas (EMIC), presença de placa aterosclerótica em carótidas e Escore de Risco Framingham (ERF) no grupo DII e controle	21
Tabela 5.	Regressão logística para presença de placa aterosclerótica em carótidas no grupo DII	21
Tabela 6.	Regressão linear para espessura médio-intimal das carótidas (EMIC) no grupo DII	21

Lista de Siglas e Abreviaturas

DC	Doença de Crohn
DCV	Doenças cardiovasculares
DEXA	Absortimetria por raios-X de dupla energia
DII	Doenças inflamatórias intestinais
EMIC	Espessura médio-intimal das carótidas
ERF	Escore de risco Framingham
GE	General Eletric
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostase da resistência a insulina
IMC	Índice de massa corporal
LDL-c	Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade
LDL-c	Colesterol ligado a lipoproteínas de baixa densidade
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
RCUI	Retocolite ulcerativa idiopática
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa

Resumo

Biondi, R.B. **Fatores relacionados com risco cardiovascular em indivíduos com Doença Inflamatória Intestinal**. 2018. 48p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2018.

Introdução: a incidência das doenças inflamatórias intestinais (DII), que compreendem principalmente a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) aumentou nas últimas décadas. Evidências sugerem que, assim como observado em outras doenças inflamatórias, indivíduos com DII, podem apresentar maior risco de doenças cardiovasculares, uma vez que a inflamação crônica desempenha papel essencial na aterogênese. **Objetivo:** avaliar o risco cardiovascular de indivíduos com DC e RCUI. **Metodologia:** estudo transversal conduzido no período de abril 2016 a outubro de 2017 com indivíduos portadores de DC e RCUI atendidos no Ambulatório de DII do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), comparado ao grupo controle. Foram avaliados dados como idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo, pressão arterial, atividade da doença, presença de comorbidades e tratamento medicamentoso, grau de espessamento medio-intimal das artérias carótidas (EMIC), presença de placa aterosclerótica nas artérias carótidas, escore de risco framingham (ERF), níveis séricos de proteína C reativa, perfil lipídico e glicemia. Foram utilizado o teste "t" de Student e o teste Mann-Whitney comparação dos grupos. Foram realizadas a regressão logística multivariada ou regressão linear múltipla para verificar quais fatores presentes nessa população explicam a presença de risco cardiovascular. Foi adotado o nível de significância de 5%. **Resultados:** foram avaliados 52 indivíduos no grupo DII e 37 no grupo controle. No grupo DII, 67,3% apresentavam RCUI e 32,7% DC, a maioria encontrava-se em remissão da doença (57,7%). Não houve diferença entre os grupos com relação ao sexo, idade, tabagismo, comorbidades, pressão arterial, índice de massa corporal, perfil lipídico e ERF. O grupo DII apresentou valores superiores de glicemia em jejum [95 (86,2 – 107,3) mg/dL vs. 86 (79 – 100) mg/dL, $p=0,041$], maior média da EMIC ($0,69 \pm 0,12\text{mm}$ vs. $0,63 \pm 0,12\text{mm}$, $p=0,031$) e maior percentual de placa aterosclerótica (25% vs. 5,4%, $p=0,032$) em comparação ao grupo controle. A presença de DII, ajustada para idade, sexo, tabagismo, glicemia, LDL-colesterol, triglicérides e IMC, se associou a um maior risco de placa aterosclerótica em carótidas (OR: 6,45; IC 95%: 1,035-40,216; $p<0,046$). **Conclusão:** indivíduos com DII apresentam maior risco de placa aterosclerótica em carótidas e, conseqüentemente, maior risco de doenças cardiovasculares em comparação a indivíduos controles.

Palavras-chave: doenças cardiovasculares, aterosclerose carotídea, espessura intima-media carotídea, doença de Crohn, colite ulcerativa.

Abstract

Biondi, R.B. **Factors related to cardiovascular risk in individuals with Inflammatory Bowel Disease.** 2018. 48p. Dissertation (Master's). Botucatu Medical School, São Paulo State University, Botucatu, 2018.

Introduction: The incidence of inflammatory bowel diseases (IBD), which encompass Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), has increased over the past decades. Considering that chronic inflammation plays an essential role in atherogenesis, studies have shown IBD may be associated with higher cardiovascular disease risk. **Objective:** The objective was to assess cardiovascular risk in CD or UC individuals. **Methods:** This cross-sectional study, conducted between April 2016 and October 2017, included CD or UC outpatients from the IBD outpatient clinic of Botucatu Medical School Hospital compared to a control group. Data collected included age, gender, body mass index, smoking status, arterial blood pressure, disease activity, presence of co-morbidities, ongoing medical treatment, carotid intima media thickness (CIMT), presence of carotid atherosclerotic plaque, Framingham risk score (FRS), serum C-reactive protein, lipid profile and glucose level. Groups were compared using the Student t test and Mann-Whitney test. Multivariate logistic regression or multiple linear regression analyses were performed with significance level at 5%. **Results:** 52 individuals in IBD group and 37 matched controls were included. In IBD group, 67.3% of the individuals had UC and 32.7% presented CD, the majority were in clinical disease remission (57.7%). No differences between groups were observed regarding gender, age, smoking status, co-morbidities, blood pressure, body mass index, lipid profile and FRS. In IBD individuals, fasting glucose levels [95 (86.2 – 107.3) mg/dL vs. 86 (79 – 100) mg/dL, $p=0.041$], CIMT ($0.69 \pm 0.12\text{mm}$ vs. $0.63 \pm 0.12\text{mm}$, $p=0.031$) and atherosclerotic plaque percentage (25% vs. 5.4%, $p=0.032$) were higher compared to control group. Multivariate logistic regression showed IBD is associated with a 6.45-fold higher risk of carotid atherosclerotic plaque (OR: 6.45; 95% CI: 1.035-40.216; $p<0.046$). **Conclusion:** IBD individuals are at an increased risk of atherosclerosis and, consequently, an increased risk for cardiovascular diseases.

Keywords: cardiovascular diseases, carotid artery diseases, carotid intima-media thickness, Crohn disease, ulcerative colitis.

1. Introdução

Doenças Inflamatórias Intestinais

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são distúrbios inflamatórios crônicos que acometem o trato gastrointestinal e compreendem principalmente a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa idiopática (RCUI). A DC caracteriza-se por focos de inflamação transmural que podem afetar de forma segmentar qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. A RCUI é caracterizada por inflamação difusa da mucosa e submucosa e limita-se ao cólon e reto^{1,2} (MOWAT et al., 2009; KOZUCH; HANAUER, 2008).

A etiologia das DII parece ser multifatorial envolvendo fatores genéticos, ambientais e imunológicos (HARTMAN et al., 2009). Os sintomas podem variar de leve, moderado a grave e incluem dor abdominal, diarreia, perda ponderal, mal-estar e febre, além de manifestações extraintestinais como manifestações reumatológicas, dermatológicas, oftalmológicas, hepatobiliares, entre outros (DIGNASS et al., 2010; SIPAHII; SANTOS, 2009).

O tratamento farmacológico da DII inclui o uso de aminossalicilatos, antibióticos, corticoesteróides, imunomoduladores e terapia biológica. Usualmente, o tratamento cirúrgico é reservado para as complicações da doença ou quando sintomas graves persistem, mesmo após tratamento intensivo com drogas imunossupressoras (BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, 2010).

Tradicionalmente, as DII são mais comuns nos países da América do Norte e da Europa Ocidental. No entanto, estudos apontam que nos últimos anos houve aumento dessas doenças em áreas antes de baixa prevalência, fato esse que ocorre paralelamente com a maior urbanização e desenvolvimentos dessas áreas (BAUMGART et al., 2011). No Brasil, há poucos estudos epidemiológicos, porém, nas últimas décadas, observou-se aumento da incidência dessas doenças, semelhante ao que pode ser observado em outros países em desenvolvimento (GASPARINI, 2018; SOUZA et al., 2002).

Aterosclerose e Doenças Cardiovasculares

A aterosclerose inicia-se com lesão na camada endotelial em resposta a fatores agressores, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, obesidade e dislipidemia. Como consequência, a disfunção endotelial aumenta a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, facilitando a oxidação e a adesão do colesterol ligado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) no espaço subendotelial. Outra manifestação da disfunção endotelial é o surgimento de moléculas de adesão leucocitária, estimuladas pela presença do LDL-c oxidado, responsáveis pela atração de monócitos e linfócitos para a camada íntima da parede das artérias. Induzidos por

proteínas quimiotáticas, os monócitos migram para o espaço subendotelial, no qual se diferenciam em macrófagos que, por sua vez, captam o LDL-c oxidado, desenvolvendo as chamadas “células espumosas”, principal componente das estrias gordurosas que constituem as lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose. Ocorre ainda, liberação de enzimas proteolíticas e citocinas inflamatórias, além de modificações na síntese de colágeno e elastina, de modo que, o resultado final é a formação da placa aterosclerótica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

A placa aterosclerótica é constituída por um núcleo lipídico, que contém as células espumosas e células inflamatórias, envolto por uma camada denominada “capa fibrosa”, constituída por matriz extracelular, colágeno e elastina. A ruptura desta capa expõe material lipídico altamente trombogênico, desencadeando os eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico, por exemplo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Esses agravos geram grande impacto social e econômico, uma vez que as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte em todo o mundo e, no Brasil, representam cerca de 30% dos óbitos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

O diagnóstico da aterosclerose em sua fase subclínica possibilita a intervenção precoce e pode, dessa maneira, diminuir a incidência de desfechos desfavoráveis. A avaliação da espessura médio-intimal das carótidas (EMIC) por ultrassonografia é um método não invasivo, reprodutível e relativamente barato que fornece medidas quantitativas das mudanças estruturais na parede arterial (ZAID et al., 2017). Segundo Nambi et al. (2010), a aferição da EMIC e a identificação da presença ou ausência da placa melhora a previsão do risco de DCV e sua aplicação deve ser considerada nos grupo de risco para DCV.

Os escores de risco são algoritmos baseados em análises de regressão de estudos populacionais, por meio dos quais permitem identificar aqueles indivíduos com maior predisposição para eventos cardiovasculares. Dentre os modelos mais conhecidos e utilizados, pode-se citar o escore de risco framingham (ERF), o qual estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica por meio da presença de alguns fatores de risco como pressão arterial sistólica, colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e tabagismo. Apesar dessa estimativa de risco estar sujeita a correções conforme parâmetros epidemiológicos da população estudada, o ERF identifica adequadamente indivíduos de alto e baixo risco sendo seu uso indicado pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Associação entre Doenças Inflamatórias Intestinais e Doenças Cardiovasculares

Nos últimos anos, despontaram evidências da relação entre doenças inflamatórias e eventos cardiovasculares. Alguns autores sugerem que assim como no lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, o estado inflamatório presente nas DII também pode estar associado a maior risco de doença cardíaca isquêmica, uma vez que o mesmo desempenha papel essencial na aterogênese (ROIFMAN et al., 2011; SINGH et al., 2015).

Algumas linhas de pesquisa sugerem que indivíduos com DII apresentam aterosclerose subclínica prematura, apontando algumas evidências que se referem a mudanças estruturais (espessura da camada íntima-média, rigidez aórtica e arterial) e vasculares funcionais (disfunção endotelial), bem como bioquímicas [valores elevados de proteína C reativa (PCR)] e genéticas (SINGH et al., 2015).

Além disso, embora tenham sido habitualmente associadas com diferentes graus de desnutrição devido aos seus efeitos sobre o trato gastrointestinal, atualmente sabe-se que nas DII ocorre um aumento do sobrepeso e da obesidade, e conseqüentemente um maior risco para doenças metabólicas, entre elas, as doenças cardiovasculares (ANDRADE et al., 2015). Apesar dessas evidências, os estudos sobre o risco cardiovascular na população com DII são poucos e apresentam resultados conflitantes.

Dois estudos de coorte retrospectivos com aproximadamente 17.000 e 25.000 indivíduos com DII, respectivamente, relatam que o risco de infarto do miocárdio nesta população é comparável ao grupo controle (HA et al., 2009; OSTERMAN et al., 2011). Já um estudo de coorte dinamarquês envolvendo 28.833 indivíduos com DII encontrou um alto risco para eventos cardiovasculares (IRR=2,13, IC 95%: 1,91 a 2,38) principalmente no primeiro ano após o diagnóstico da doença (RUNGOE et al., 2013).

Kristensen et al. (2013) observaram que indivíduos com DII apresentam um maior risco de acidente vascular cerebral (IRR=1,15, IC 95%: 1,05-1,27) e um aumento do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (IRR 1.37, IC 95% 1,26 – 1,49), quando comparados a controles pareados por idade e sexo.

Uma revisão sistemática de seis estudos relatando 6.478 eventos coronarianos em 123.907 pacientes com DII constatou um aumento de 19% no risco de doença arterial coronariana, especialmente entre mulheres e indivíduos jovens, com idade menor que 40-50 anos (SINGH et al., al, 2014).

2. Objetivo

O objetivo do presente estudo foi avaliar os fatores relacionados com risco cardiovascular em indivíduos com Doença Inflamatória Intestinal.

3. Materiais e Métodos

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, conduzido no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB), no período de abril de 2016 a outubro de 2017.

3.2 População do estudo

3.2.1 Grupo DII

Foi composto por indivíduos portadores de DC ou RCUI com diagnóstico confirmado por meio de parâmetros clínicos, endoscópicos e histológicos (O'MORAIN et al., 1989).

Critérios de inclusão:

- Diagnóstico de DC ou RCUI
- Idade igual ou superior a dezoito anos

Critérios de exclusão:

- Gestação ou amamentação
- História prévia de DCV
- Diagnóstico de síndrome da imunodeficiência adquirida, doença renal, reumatológica ou hepática, pós-operatório de cirurgia bariátrica

3.2.2 Grupo controle

O grupo controle foi composto por indivíduos sadios doadores de sangue do hemocentro do HC-FMB, pareados por sexo e idade com grupo DII. Os dados dos controles foram previamente coletados em 2013 para a tese "Rastreamento e detecção precoce de doença aterosclerótica em pacientes HIV positivos" do Dr. Pericles Sidnei Salmazo e cedidos pelo autor para uso no presente estudo. O exame ultrassonográfico das carótidas foi realizado pelo mesmo examinador médico em ambos os grupos.

3.3 Instrumentos

Os dados do estudo foram coletados por meio de entrevista guiada por formulário próprio (APENDICE A) e pesquisa em prontuário eletrônico do paciente.

3.3.1 Variáveis sociodemográficas e antropométricas

Foram avaliados dados como idade, sexo e hábitos de vida como tabagismo. A avaliação antropométrica constou da aferição do peso, estatura e cálculo do índice de massa corporal (IMC).

Peso atual - expresso em quilograma (kg): foi aferido em quilogramas utilizando a balança eletrônica digital tipo plataforma com precisão de 0,1 kg.

Estatura - expressa em metro (m): foi aferida utilizando o estadiômetro móvel com precisão de 0,5 cm da balança eletrônica digital.

IMC - expresso em quilograma/metro² (kg/m²): foi calculado dividindo o peso, expresso em quilogramas, pela estatura, expressa em metros e elevada ao quadrado, conforme a fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura (m)}^2$.

A classificação do estado nutricional foi realizada de acordo com os pontos de cortes propostos pela World Health Organization (1998) e Organización Panamericana de la Salud (2002), para adultos e idosos (≥60 anos), respectivamente (Anexo E).

3.3.2 Variáveis clínicas

Foram coletados dados acerca do tipo de DII apresentado, tempo de doença, presença de comorbidades e tratamento medicamentoso. A aferição da pressão arterial foi realizada de acordo com as recomendações da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016), por uma enfermeira treinada do HC-FMB, utilizando um esfigmomanômetro aneróide.

3.3.2.1 Classificação e Índice de Atividade da Doença de Crohn

Para avaliação da extensão e comportamento da DC foi utilizado a classificação de Montreal (ANEXO A). Esse escore foi proposto no Congresso Mundial de Gastroenterologia em 2005 e avalia idade ao diagnóstico, localização e comportamento da doença (SILVERBERG, 2005). Para

avaliação do índice de atividade da DC foi utilizado o CDAI (“Crohn’s Disease Activity Index”) ou Índice de Atividade da Doença de Crohn (ANEXO B). Considerado como padrão-ouro de avaliação clínica, utiliza oito variáveis objetivas e subjetivas sendo possível classificar os pacientes entre resposta à terapêutica instituída, remissão clínica, atividade discreta, atividade moderada ou atividade grave (BEST et al., 1976).

3.3.2.2 Classificação e Índice de Atividade da Retocolite Ulcerativa

Para avaliação da extensão da RCU foi utilizada a primeira colonoscopia do paciente, sendo classificada de acordo com a extensão anatômica do processo inflamatório em pancolite, hemicolite esquerda ou colite distal (LUDIVIG, 2012) (ANEXO C). Para avaliação do índice de atividade da RCU foi utilizado o Escore de Mayo (ANEXO D) que integra aspectos clínicos e endoscópicos, classificando a doença em remissão, atividade leve, atividade moderada ou atividade grave (SCHROEDER et al., 1987).

3.3.3 Variáveis para avaliação do risco cardiovascular

3.3.3.1 Escore de Risco de Framingham

Foi calculado o escore de risco de Framingham (ERF) (ANEXO F), que permite identificar, por sexo e faixa etária, sabendo-se o valor da pressão arterial sistólica, colesterol total, HDL - colesterol e tabagismo, o risco de desenvolvimento de doença coronariana na próxima década. O risco foi considerado baixo quando o escore foi inferior a 10%, intermediário entre 10 e 20% e alto quando foi superior a 20% (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

3.3.3.2 Espessamento médio-intimal e placas de aterosclerose nas carótidas

O exame ultrassonográfico das carótidas foi realizado por um único examinador médico experiente e devidamente habilitado, utilizando-se o equipamento General Electric (GE) Vivid S6, dotado de transdutor ultrassônico linear de 7,0 MHz e sistema de registro de imagens. Os indivíduos permaneceram em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contra-lateral à carótida a ser estudada, com monitorização eletrocardiográfica. A espessura médio-intimal foi obtida pelo método automatizado, com determinação da espessura média, utilizando-se *software* desenvolvido pela GE. As medidas foram realizadas na parede posterior das

carótidas comuns, esquerda e direita, em um segmento de 10 mm, no terço distal do vaso, precedendo o bulbo carotídeo em 5 mm, considerando-se a distância entre as interfaces lúmen-íntima e média-adventícia. Tais medidas foram realizadas no pico da onda R do eletrocardiograma. Foi considerada a média entre os valores medidos nas duas carótidas. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações do “Consensus Statement from the American Society of Echocardiography” e do “Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (TOUBOUL et al., 2007; GRAY-WEALE et al., 1988; STEIN et al., 2008). Quando se detectou placas de aterosclerose nas carótidas, estas foram analisadas utilizando-se os seguintes critérios: foi considerada placa de aterosclerose em carótidas, uma estrutura focal que invadiu o lúmen arterial pelo menos 0,5 mm, ou 50% do valor da EMIC circundante ou com espessura > 1,5 mm a partir da interface da média-adventícia para lúmen.

3.3.4 Variáveis bioquímicas

Foram avaliados os exames laboratoriais de rotina: PCR (mg/dl), colesterol total (mg/dl), HDL – colesterol (mg/dl), triglicérides (mg/dl) e glicemia de jejum (mg/dl). Foi calculado o LDL - colesterol (mg/dl) por meio da equação abaixo (FRIEDWALD et al., 1972), válida se triglicérides < 400 mg/dL: $LDL - \text{colesterol} = \text{Colesterol total} - HDL - \text{colesterol} - \text{Triglicérides} / 5$.

3.4 Aspectos Éticos

Todos os indivíduos foram esclarecidos sobre os objetivos do estudo, bem como os resultados esperados, e foram incluídos após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, protocolo número 58127316.9.0000.5411 (Apêndice C).

3.5 Análise estatística

Os dados são apresentados em média e desvio padrão quando apresentaram distribuição normal e em mediana e quartil 1 e quartil 3 quando apresentaram distribuição não-normal.

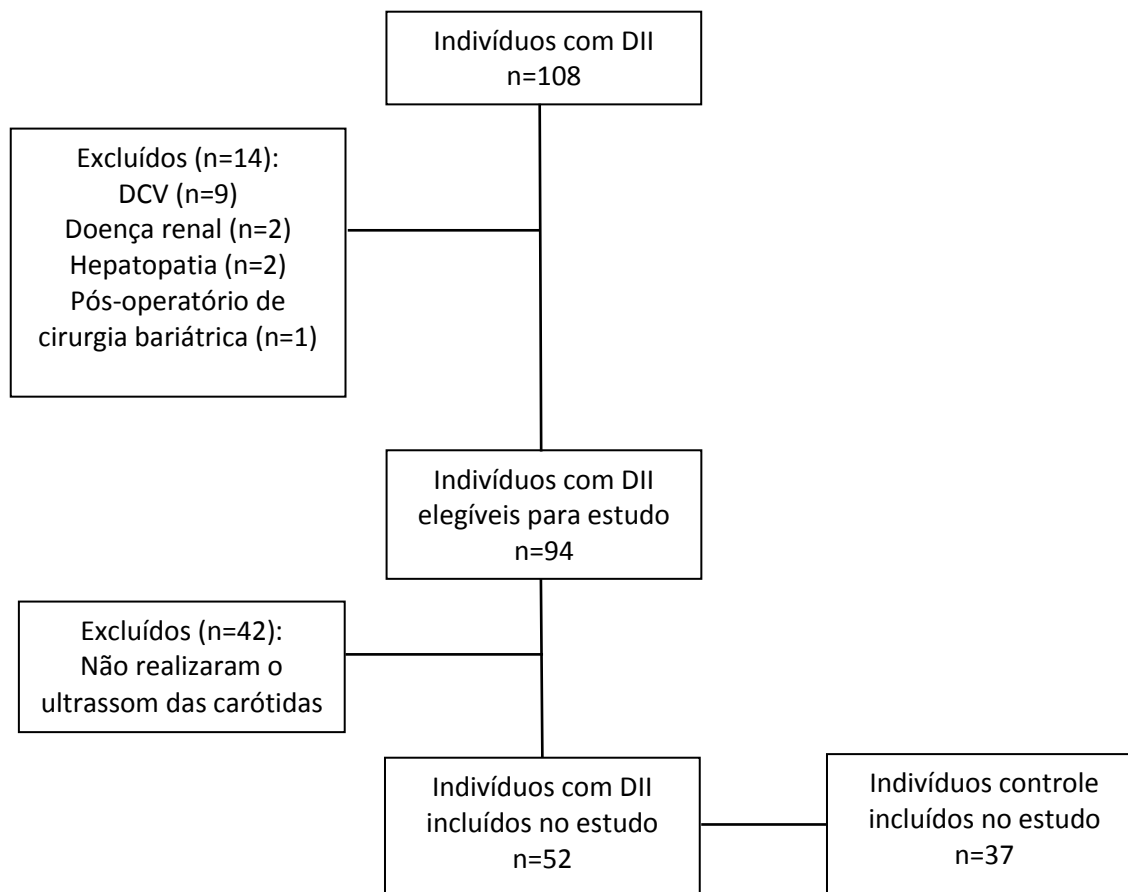
Para comparação dos grupos foi utilizado o teste "t" de Student para dados com distribuição normal e o teste Mann-Whitney para dados com distribuição não-normal.

Para verificar quais fatores presentes nessa população explicam a presença de risco cardiovascular foram utilizadas regressão logística multivariada ou regressão linear múltipla. Os resultados das regressões foram apresentados de modo univariado e de modo ajustado para idade, sexo, tabagismo, glicemia, LDL-colesterol, triglicérides, Índice de massa corporal

Em todos os testes foi utilizado o nível de significância de 5%. Todas as análises foram realizadas com o programa Sigma Plot for Windows v12.0 (Systat Software Inc, San Jose, CA, USA).

4. Resultados

Foram avaliados 94 indivíduos com DII, sendo excluídos posteriormente 42 indivíduos por não terem realizado o ultrassom das carótidas, resultando em 52 indivíduos. O grupo controle foi formado por 37 indivíduos.



No grupo DII, 67,3% possuíam RCUI e 32,7% DC. A idade média foi $49,2 \pm 11,4$ anos e 51,9% pertenciam ao sexo feminino. A média do tempo da doença foi de $9,9 \pm 7,2$ anos. Segundo os escores de atividade da doença, observou-se que a maioria dos indivíduos (57,7%) encontrava-se em remissão clínica, 25,0% em atividade discreta, 13,5% em atividade moderada e apenas 3,8% em atividade grave. A média da PCR foi de $2,8 (\pm 5,6)$ mg/dL.

Com relação aos pacientes portadores de RCUI, a idade média foi de $50,6 \pm 10,5$ anos, 54,3% eram do sexo feminino e 57,1% estavam em remissão da doença. Segundo a extensão anatômica da inflamação, 57,1% dos pacientes apresenta pancolite, seguida da colite esquerda (22,9%) e colite distal (20,0%). Com relação ao tratamento medicamentoso, a maioria dos indivíduos utilizava a sulfassalazina (54,3%), seguida do uso de terapia biológica (20%) e corticosteroides (14,3%).

Com relação aos pacientes portadores de DC, a idade média foi de 46,3±13,1 anos, 47% eram do sexo feminino e 58,8% estavam em remissão da doença. De acordo com a classificação de Montreal, mais da metade dos indivíduos com DC foi diagnosticada com idade entre 17 e 40 anos (56,9%). As regiões ileal (35,3%) e ileocólica (35,3%) foram as principais áreas de acometimento da doença, prevalecendo o comportamento penetrante (52,9%) e estenosante (29,4%). Doença perianal foi observada em 47% dos pacientes. Com relação ao tratamento medicamentoso, a maioria dos indivíduos com DC utilizava a terapia biológica (70,6%), seguida do uso de azatioprina (64,7%) e corticosteroides (5,8%).

O grupo controle foi composto por 37 indivíduos com idade média de 45,5 (±10,1) anos e predomínio de mulheres (59,4%) (TABELA 1).

Não houve diferença entre as variáveis demográficas e clínicas entre os grupos DII e controle (TABELA 1). A frequência de tabagismo foi maior no grupo controle, sem diferença entre os grupos (p=0,062).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas do grupo DII e controle

	DII (n=52)	Controle (n=37)	p-valor
Idade	49,2 ± 11,4	45,5 ± 10,1	0,117
Sexo Feminino	27 (51,9)	22 (59,4)	0,625
Tabagismo	2 (3,8)	6 (16,2)	0,062
Diabetes	7 (13,5)	3 (8,1)	0,513
Hipertensão	8 (15,4)	6 (16,2)	0,850
Dislipidemia	2 (3,8)	5 (13,5)	0,122
PAS (mmHg)	12 (11 - 13)	12 (11,5 - 13)	0,897
PAD (mmHg)	8 (7 - 9)	8 (7 - 8)	0,927

PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica
Dados expressos em n (%), média±DP ou mediana e quartis (Q1-Q3).

A média do IMC foi de 26,5 ± 3,8 kg/m² e 27,1 ± 5,5 kg/m² no grupo DII e controle, respectivamente. De acordo com a classificação do IMC, mais da metade dos indivíduos apresentam sobrepeso ou obesidade (grupo DII: 53,8% vs. controle: 59,4%; p=0,236), como mostrado na tabela 2.

Tabela 2. Classificação do índice de massa corporal do grupo DII e controle

	DII (n=52)	Controle (n=37)	p-valor
Baixo peso	2 (3,8)	0 (0)	0,236
Eutrofia	22 (42,3)	15 (40,5)	
Sobrepeso	14 (26,9)	16 (43,2)	
Obesidade	14 (26,9)	6 (16,2)	

Dados expressos em n(%)

Quanto aos dados bioquímicos, pode-se observar que o grupo DII apresentou valores superiores de glicemia em jejum, conforme dados expressos na tabela 3, não havendo diferença nas demais variáveis analisadas.

Tabela 3. Dados bioquímicos do grupo DII e controle

	DII (n=52)	Controle (n=37)	p-valor
Colesterol (mg/dL)	188 ± 43	195 ± 37	0,434
HDL-colesterol (mg/dL)	47,5 (39 - 59)	46 (41 - 53,5)	0,683
LDL-colesterol (mg/dL)	108 ± 37	119 ± 27,6*	0,136
Glicemia de jejum (mg/dL)	95 (86,2 - 107,3)	86 (79 - 100)**	0,041
Triglicérides (mg/dL)	126,5 (89,5 - 181,5)	123 (89 - 182)	0,930

*n=36 **n=35

Dados expressos em média±DP ou mediana e quartis (Q1-Q3).

O grupo DII apresentou maior média da EMIC ($p=0,031$) e maior percentual de placa aterosclerótica ($p=0,032$) em comparação ao grupo controle. De acordo com o ERF, 30,8% e 13,5% dos indivíduos com DII e grupo controle, respectivamente, apresentaram risco cardiovascular moderado e alto, não havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,102$) (TABELA 4).

Tabela 4. Espessura médio-intimal das carótidas (EMIC), presença de placa aterosclerótica em carótidas e Escore de Risco Framingham (ERF) no grupo DII e controle

	DII (n=52)	Controle (n=37)	p-valor
EMIC (mm)	0,69 ± 0,12	0,63 ± 0,12	0,031
Presença de placa aterosclerótica	13 (25)	2 (5,4)	0,032
Risco cardiovascular moderado e alto segundo ERF	16 (30,8)	5 (13,5)	0,102

EMIC = Espessura médio-intimal das carótidas

ERF = Escore de Risco Framingham

Dados expressos em n (%) ou média±DP

A regressão logística múltipla demonstrou que a presença de DII, mesmo quando ajustada para idade, sexo, tabagismo, glicemia, LDL-colesterol, triglicérides e IMC, aumenta em 6,45 vezes o risco de placa aterosclerótica em carótidas (TABELA 5). Utilizando o modelo de regressão linear pode-se notar que houve associação significativa entre a presença de DII e EMIC e que esta relação desaparece quando ajustado (TABELA 6).

Tabela 5. Regressão logística para presença de placa aterosclerótica no grupo DII

		Placa aterosclerótica		
		OR	IC	p-valor
DII	Univariada	5,83	1,229-27,679	0,026
	Ajustado*	6,45	1,035-40,216	0,046

*Valor ajustado para idade, sexo, tabagismo, glicemia, LDL-colesterol, triglicérides, Índice de massa corporal

Tabela 6. Regressão linear para espessura médio-intimal de carótidas (EMIC) no grupo DII

		EMIC		
		Coef	Std. Error	p-valor
DII	Univariada	0,0552	0,0252	0,031
	Ajustado*	0,0314	0,0230	0,176

EMIC = Espessura médio-intimal das carótidas

*Valor ajustado para idade, sexo, tabagismo, glicemia, LDL-colesterol, triglicérides, Índice de massa corporal

5. Discussão

Atualmente, evidências crescentes mostram a associação entre inflamação e o desenvolvimento de aterosclerose. A ocorrência de eventos cardiovasculares tem sido gradualmente reconhecida nas doenças reumatológicas, sendo que a identificação e tratamento precoce permite melhorar a sobrevida a longo prazo desses indivíduos. Entretanto, a associação entre DCV e DII ainda não está bem esclarecida (ROIFMAN et al., 2011; SINGH et al., 2015). O presente estudo teve como objetivo avaliar o risco cardiovascular de indivíduos com DC e RCUI comparados ao grupo controle. De acordo com nossos resultados, indivíduos com DII possuem maior risco para o desenvolvimento de placa aterosclerótica em carótidas em comparação ao grupo controle. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto ao sexo, idade, tabagismo, comorbidades, pressão arterial, índice de massa corporal, perfil lipídico e ERF.

Características do grupo DII quanto à doença

Na amostra estudada, o grupo DII foi composto, em grande parte, por adultos jovens, com RCUI, corroborando com os estudos de Parente et al. (2015) e Delmondes et al. (2015). A maioria dos participantes com DII encontrava-se em remissão da doença, o que pode ser explicado pelo seguimento ambulatorial. Contudo, foram observadas as formas mais graves da doença, como a grande prevalência de pancolite entre os portadores de RCUI e a prevalência do comportamento penetrante e estenosante entre os portadores de DC. É plausível que o predomínio de casos graves seja explicado pelo fato do ambulatório de doenças inflamatórias do HC-FMB ser considerado centro de referência do interior do estado de São Paulo.

O uso de terapia biológica foi alto quando comparado a estudos prévios, principalmente entre os pacientes com DC (70%), provavelmente pela gravidade dos casos e pela presença de complicações da doença como a doença perianal. O uso de corticoides foi menor, tanto na DC quanto na RCUI, em comparação a outros estudos, talvez pela alta porcentagem de pacientes em remissão da doença (RUNGOE et al., 2013; NIC SUIBHNE et al., 2013; SILVA et al., 2015).

DII e fatores de risco para DCV

Embora já tenha sido considerada incomum, a prevalência de sobrepeso e obesidade na DII vem aumentando, paralelamente ao que pode ser observado na população em geral (HARPER; ZISMAN, 2016). Na casuística do presente estudo, observamos que 53,8% do grupo DII apresentavam sobrepeso ou obesidade, em concordância com outros estudos que reportaram uma prevalência variável entre 40 a 50% de sobrepeso ou obesidade (STEED et al., 2009; PRINGLE et al., 2015, NIC SUIBHNE et al., 2013). Moran et al. (2013) analisaram 40 estudos realizados entre 1991 e 2008

envolvendo indivíduos com DC e observaram um aumento de aproximadamente 30kg na média do peso dos participantes ao longo do tempo.

Em diversas doenças inflamatórias, incluindo artrite reumatoide e psoríase, a obesidade tem sido associada à maior atividade da doença e piores desfechos clínicos (IANONNE et al., 2016; VERSINI et al., 2014). Já na DII, um estudo caso-controle envolvendo 100 pacientes ambulatoriais com DC observou que o excesso de peso foi comum e pareceu refletir maior qualidade de vida, idade avançada e sedentarismo (NIC SUIBHNE et al., 2013). Flores et al. (2015) encontrou que pacientes com sobrepeso ou obesidade foram menos frequentemente submetidos a cirurgia, hospitalização ou terapia biológica. Apesar do excesso de peso parecer não ter relação com desfechos desfavoráveis na DII, a adiposidade visceral vem sendo fortemente associada a maiores níveis de marcadores inflamatórios, contribuindo para complicações da própria doença (PEYRIN-BIROULET et al., 2012; SINGH et al., 2017).

Na amostra estudada, notamos uma baixa prevalência de tabagismo no grupo DII, parecido ao encontrado por outros estudos brasileiros (SILVA et al., 2015; DELMONDES et al., 2015). Em relação à presença de comorbidades, os indivíduos com DII apresentaram 15,4% de hipertensão e 3,8% de dislipidemia, semelhantemente a alguns estudos que notaram uma baixa prevalência destes fatores de risco para DCV na população com DII. Já a porcentagem de diabéticos no grupo DII foi maior em comparação ao observado por outras pesquisas, sendo 13,5% no nosso estudo contra 2 a 7% na literatura (FERNADEZ-GUTIÉRREZ et al., 2017; EMANUEL et al., 2016; KRISTSEN et al., 2013).

Quando comparado ao grupo controle, o grupo DII não apresentou diferença significativa na porcentagem de indivíduos diabéticos, porém apresentou maiores concentrações de glicemia. Sabe-se que a inflamação e a resistência à insulina estão intimamente ligadas, uma vez que a maior expressão de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), podem inibir a sinalização da insulina e promover sua resistência. O estudo realizado por Paschou et al. (2018) obteve uma diminuição significativa nos níveis de insulina e no índice HOMA-IR (modelo de avaliação da homeostase da resistência a insulina) dos indivíduos com DII após tratamento com terapia biológica por seis meses, corroborando a associação entre inflamação e resistência a insulina. Além da presença de inflamação crônica, os pacientes do grupo DII apresentaram uma parcela maior de obesidade, fator que também está associado com a resistência insulínica.

No presente estudo encontramos o valor médio da PCR de $2,8 \pm 5,6$ mg/dL, apesar da maioria dos indivíduos estarem em remissão da doença segundo os escores clínicos aplicados. Uma possível explicação para esse achado seria que, mesmo fora de atividade da doença, esses indivíduos podem apresentar inflamação crônica de baixo grau ou subclínica não possível de ser detectada apenas por escores clínicos. O estudo de Peyrin-Biroulet et al. (2015) mostrou que metade dos

pacientes com DC em remissão clínica segundo o CDAI apresentava níveis aumentados de PCR e resultado endoscópico evidenciando doença residual ativa.

Apesar de alguns autores sugerirem que a inflamação crônica na população com DII pode resultar na diminuição da atividade da enzima lipase lipoproteína, conduzindo a um perfil caracterizado por aumento do triglicérides e LDL-c e diminuição do HDL-c, não encontramos alterações nos níveis lipídicos no grupo DII (BIYYANI et al., 2010). Segundo Robertson et al. (2013), a inflamação sistêmica pode resultar em uma inversão paradoxal da relação usual entre risco cardiovascular e níveis lipídicos, ou seja, um aumento do risco cardiovascular associado a baixos níveis lipídicos. Em contraste, a melhora da inflamação pode coincidir com um aumento nos valores séricos de lipídeos.

Espessura médio-intimal das carótidas e presença de placa aterosclerótica nas carótidas

Nossos dados indicaram que, apesar do grupo DII apresentar maior EMIC em comparação ao grupo controle, esse resultado não foi significativo quando ajustado para as variáveis de sexo, idade, tabagismo, LDL-c, glicemia, IMC e triglicérides. Em uma revisão sistemática, três estudos demonstraram que indivíduos com DII possuem valores aumentados da EMIC em comparação com controles, enquanto outros três estudos não obtiveram diferença (THEOCHARIDOU et al., 2014). Portanto, a relação entre DII e EMIC é controversa. Além disso, fatores como idade e hipertensão podem contribuir para o aumento da espessura da EMIC e não refletem necessariamente o processo aterosclerótico.

A presença de placa aterosclerótica foi encontrada em 25% no grupo DII versus 5,4% no grupo controle. Um resultado bastante relevante do presente estudo foi a observação de que a presença de DII aumenta em 6,45 vezes o risco de placa aterosclerótica em carótida, no modelo ajustado para idade, sexo, tabagismo, glicemia, LDL-c, triglicérides e IMC. Desse modo, é razoável afirmar que a presença de DII contribui para o desenvolvimento de aterosclerose.

É importante ressaltar que a EMIC e a placa carotídea parecem ser manifestações distintas de um processo de espessamento da parede arterial. A placa carotídea, portanto, pode não ser um simples resultado do espessamento progressivo da íntima-média arterial, mas sim de um novo evento (RUNDEK et al., 2015). Além disso, a presença de placa carotídea é mais fortemente associada a doença arterial coronariana e é considerada melhor preditor de eventos cardiovasculares do que a EMIC (SIMON et al., 2010).

O mecanismo fisiopatológico da associação entre aterosclerose e doença inflamatória intestinal não está totalmente elucidado, mas parece envolver maior risco para disfunção endotelial. Alguns estudos mostram que as citocinas inflamatórias, como o TNF- α , reduzem

a expressão da enzima óxido nítrico sintase, diminuindo a biodisponibilidade do óxido nítrico e prejudicando a vasodilatação do endotélio. Essas citocinas inflamatórias também são amplamente responsáveis pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, capazes de ativar o fator nuclear kappa β , que aumenta a expressão de moléculas de adesão celular estimulando a migração leucocitária para o espaço subendotelial, processo-chave na iniciação e manutenção da aterosclerose (STEYERS et al., 2014).

Escore de Risco Framingham

De acordo com os nossos achados, não houve diferença significativa entre o grupo DII e controle no risco cardiovascular calculado pelo ERF. Considerando que o grupo DII apresentou maior porcentagem de placa aterosclerótica, é possível que o escore de risco framingham não tenha sido uma boa ferramenta para detecção do risco cardiovascular nessa população. Do mesmo modo, o estudo de Rungoe et al. (2015) comparou o ERF de 42 indivíduos com DII e doença arterial coronariana versus 137 controles com apenas doença arterial coronariana e, interessantemente, encontrou que o ERF foi menor naqueles indivíduos com DII e doença arterial coronariana comparado ao grupo controle. Uma provável justificativa para esse achado seria o fato que o escore de risco framingham não leva em consideração a inflamação sistêmica presente nos indivíduos com DII.

Limitações do estudo

O presente estudo possui algumas limitações como o reduzido tamanho amostral e o delineamento transversal, apontando a necessidade de novos estudos longitudinais prospectivos e com maior número de participantes para esclarecer o impacto das DII no desenvolvimento de DCV. Um número considerável de pacientes incluídos não realizou o ultrassom de carótidas para avaliação da presença de placa aterosclerótica, principalmente por problemas de logística com relação ao exame. Também reconhecemos que o IMC não permite avaliar a composição corporal e outros métodos de avaliação como tomografia computadorizada e DEXA (absortimetria por raios-X de dupla energia) refletem mais precisamente a adiposidade visceral e mesentérica, importante fator de risco para DCV.

6. Conclusão

Indivíduos com DC e RCUI apresentam maior risco de placa aterosclerótica em carótidas e, conseqüentemente, maior risco de doenças cardiovasculares em comparação a indivíduos controles.

7. Referências

Andrade MIS, Maio R, Dourado KF, Macêdo PFC, Barreto Neto AC. Excessive weight - muscle depletion paradox and cardiovascular risk factors in outpatients with inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2015; 52(1):37-45.

Baumgart DC, Bernstein CN, Abbas Z, Colombel JF, Day AS, D'Haens G. 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):639-44.

Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976; 70(3):439-44.

Biyyani RSR, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Lipidology*. 2010; 4(6): 478–482.

Brazilian Study Group of inflammatory bowel diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2010; 47(3):313-325.

Delmondes LM, Nunes MO, Azevedo AR, Oliveira MMS, Coelho LER, Torres-Neto JR, et al. Clinical and sociodemographic aspects of inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterol Res*. 2015; 8(3-4):207-215.

Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Soderholm J, Colombel JF. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010; 4:28-62.

Emanuel G, Charlton J, Ashworth M, Gulliford MC, Dregan A. Cardiovascular risk assessment and treatment in chronic inflammatory disorders in primary care. *Heart*. 2016; 102:1957–1962.

Fernández-Gutiérrez B, Perrotti PP, Gisbert JP, Domènech E, Fernández-Nebro A, Cañete JD, et al. Cardiovascular disease in immune-mediated inflammatory diseases: a cross-sectional analysis of 6 cohorts. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7308.

Flores A, Burstein E, CIPHER DJ, Feagins LA. Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(8):2436–2445

Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18(6):499-502.

Gasparini RG. Incidência e prevalência de doenças inflamatórias intestinais no estado de São Paulo – Brasil. Botucatu. Tese [Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia]. Faculdade de Medicina da UNESP; 2018.

Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg.* 1988; 29(6): 676–681.

Ha C, Magowan S, Accortt NA, Chen J, Stone CD. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104 (6): 1445-1451.

Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(35): 7868-7881.

Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(21): 2570-2578.

Iannone F, Lopalco G, Rigante D, Orlando I, Cantarini L, Lapadula G. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. *Autoimmun Rev.* 2016; 15(5):447–450.

Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(3):354-77.

Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, et al. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death: a Danish nationwide cohort study. *PLOS ONE.* 2013; 8(2): e56944.

Ludivig JC. Classificação e índices de atividade. In: Cardozo WS, Sobrado CW. *Doença Inflamatória Intestinal.* Barueri: Manole,2012. p51-63.

Moran C, Sheehan D, Shanahan F. The changing phenotype of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Research and Practice.* 2016;2016:1-9.

Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2009; 53(5):1-16.

Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (atherosclerosis risk in communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-7.

National Cholesterol Education Program (NCEP). Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III: final report). *Circulation*. 2002;106:3145-3146.

Nic Suibhne T, Raftery TC, McMahon O, Walsh C, O'Morain C, O'Sullivan M. High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):e241-8.

O'Morain C, Tobin A, Leen E, et al. Criteria of case definition in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1989; 24 (170): 7-11.

Organización Panamericana de la Salud (OPAS). XXXVI Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud – Encuesta Multicêntrica – Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) en América Latina e el Caribe – Informe preliminar, 2002.

Osterman MT, Yang YX, Brensinger C, Forde KA, Lichtenstein GR, Lewis JD. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9(10): 875-880.

Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, Silva RM. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(4): 1197-1206.

Paschou SA, Kothonas F, Lafkas A, Myroforidis A, Loi V, Terzi T, et al. . Favorable effect of anti-TNF therapy on insulin sensitivity in nonobese, nondiabetic patients with inflammatory bowel disease. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 1-5.

Peyrin-Biroulet L, Gonzalez F, Dubuquoy L, Rousseaux C, Dubuquoy C, Decourcelle C, et al. Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut* 2012;61(1):78-85.

Pringle PL, Stewart KO, Peloquin JM, Sturgeon HC, Nguyen D, Sauk J, et al. Body mass index, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21(10): 2304–2310.

Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9(9): 513–523.

Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Canadian Journal of cardiology*. 2011; 27(2):174-182.

Rundek T, Gardener H, Della-Morte D, Dong C, Cabral D, Tiozzo E, et al. The relationship between carotid intima-media thickness and carotid plaque in the Northern Manhattan study. *Atherosclerosis*. 2015; 241(2): 364–370.

Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut*. 2013; 62:689–694.

Rungoe C, Nynne AN, Jess T. Inflammatory bowel disease and risk of coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(8):699-704.

Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: A randomized study. *The New England Journal of Medicine*. 1987; 317(26):1625-9.

Silva BCS, Lyra AC, Mendes CMC, Ribeiro CPOR, Lisboa SRO, Souza MTL, et al. The demographic and clinical characteristics of ulcerative colitis in a Northeast Brazilian population. *BioMed Research International*. 2015, 2015: 1-8.

Silverberg MS. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal world congress of gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19 (A): 5A-36A.

Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(2): 110–121.

Singh S, Kullo IJ, Pardi DS, Loftus EV. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(1): 26–35.

Singh S, Singh H, Loftus Jr EV, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (3):382–393.

Sipahi AM, Santos FM. Doença inflamatória intestinal. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL. *Clínica médica*. Barueri: Manole, 2009.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88 (1): 2-19.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(3):7-13.

Souza MH, Troncon LE, 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; 39:98-105.

Steed H, Walsh S, Reynolds N. A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland. *Obes Facts*. 2009;2(6):370-2.

Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.

Steyers CM, Miller Jr FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(7):11324-11349.

Theocharidou E, Gossios TD, Giouleme O, Athyros VG, Karagiannis A. Carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Angiology*. 2014; 65(4):284–293.

Touboul PG, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75–80.

Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(9):981–1000.

World Health Organization (CH). Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care [Internet]. Geneva; 2016.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO. 1998: 8-9.

Zaid M, Fujiyoshi A, Kadota A, Abbott RD, Miura K. Coronary Artery Calcium and carotid artery intima media thickness and plaque: clinical use in need of clarification. *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24 (3): 227-239.

8. Anexos

ANEXO A - Classificação da Extensão da Doença de Crohn

<p>1. Idade do diagnóstico:</p> <p>() A1 ≤ 16 anos</p> <p>() A2 entre 17 e 40 anos</p> <p>() A3 > 40 anos</p>
<p>2. Localização:</p> <p>L1 - Ileal</p> <p>L2 - Colônica</p> <p>L3 - Ileocólica</p> <p>L4 - Doença TGI superior isolada (modificador que pode ser adicionado a L1-L3 quando houver, concomitantemente, doença envolvendo o TGI superior)</p>
<p>3. Comportamento:</p> <p>B1 – Não estenosante, não penetrante</p> <p>B2 – Estenosante</p> <p>B3 – Penetrante</p> <p>P – modificador de doença perianal (é acrescentado a B1-B3 quando houver doença perianal concomitante)</p>

Fonte: Silveberg, 2005.

ANEXO B - Índice de Atividade Inflamatória da Doença de Crohn (CAI)

	Multiplicado por
Número de evacuações líquidas na última semana Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	2
Dor abdominal (ausente = 0; leve = 1; moderada = 2; grave = 3) Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	5
Estado geral (ótimo = 0; bom = 1; regular = 2; mau = 3; péssimo = 4) Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	7
Nº de sintomas/sinais associados (alistar por categorias: a) Artralgia/Artrite; b) Irite/Uveíte; c) Eritema Nodoso/Pioderma gangrenoso/Aftas Orais; d) Fissura Anal, Fístula ou Abscesso; e) Outras Fístulas; f) Febre	20 (valor máximo = 120)
Consumo de antidiarréico (não = 0; Sim = 1)	30
Massa abdominal (ausente = 0; duvidosa = 2; bem definida = 5)	10
“Déficit” de hematócrito: homens: 47-Ht; mulheres: 42-Ht (diminuir em vez de somar no caso do Ht do paciente ser > do que o padrão)	6
Peso*: porcentagem abaixo do esperado (diminuir em vez de somar se o peso do paciente for maior que o esperado)	1
<p>Legenda: Ht: hematócrito *Peso esperado ou ideal = estatura (m)² x 25,5 = _____ Kg (homens) estatura (m)² x 22,5 = _____ Kg (mulheres)</p> <p>Soma Total (CAI): ≤150: remissão 150 – 250: discreta 250 – 350: moderada >350: grave</p>	

Fonte: Best et al, 1976.

ANEXO C - Classificação da retocolite ulcerativa quanto à extensão anatômica da inflamação

RCU distal	Proctite: inflamação da mucosa retal até 15 cm da linha denteada Proctosigmoidite: – inflamação da mucosa até 30 cm da linha denteada
RCU esquerda	Inflamação da mucosa até a flexura esplênica (eventualmente, até o cólon transverso distal)
Pancolite	Inflamação da mucosa estendendo-se além do cólon transverso proximal
Legenda: RCU: Retocolite Ulcerativa; cm: centímetro	

Fonte: Ludvig, 2012.

ANEXO D - Escore de Mayo para avaliação da atividade da retocolite ulcerativa

Número de evacuações:	Pontos
0 – habitual do paciente 1 – 1 a 2 vezes além do habitual 2 – 3 a 4 vezes além do habitual 3 – 5 ou + vezes além do habitual	
Presença de sangramento retal: 0 – sem sangue visível 1 – estrias nas fezes em menos de metade das evacuações 2 – sangue vivo nas fezes na maioria das evacuações 3 – evacuação apenas com sangue	
Achados endoscópicos: 0 – normal ou doença inativa 1 – leve: eritema, diminuição do padrão vascular, discreta friabilidade 2 – moderada: eritema intenso, perda padrão vascular, friabilidade, erosões 3 – grave: sangramento espontâneo, ulceração	
Avaliação global: desconforto abdominal, bem-estar, PPS, exame físico 0 – normal 1 – doença discreta 2 – doença moderada 3 – doença grave	
TOTAL de Pontos	
<p>A pontuação varia de 0 a 12 pontos, com índices mais elevados sugerindo doença mais grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remissão: 0 a 2 pontos • Atividade Discreta: 3 a 5 pontos • Atividade Moderada: 6 a 10 pontos • Atividade Grave: 11 e 12 pontos <p>Cada paciente é considerado como seu próprio controle.</p>	

Fonte: Schroeder; Tremaine; Ilstrup, 1987.

Anexo E – Classificação do Estado Nutricional segundo o Índice de Massa Corporal

Adultos	
Classificação	IMC (kg/m ²)
Baixo peso	< 18,5 kg/m ²
Eutrofia	18,5 – 24,9 kg/m ²
Sobrepeso	25 – 29,9 kg/m ²
Obesidade	> 30 kg/m ²

Fonte: World Health Organization, 1998

Idosos	
Classificação	IMC (kg/m ²)
Baixo peso	< 23 kg/m ²
Eutrofia	≥ 23 - < 28 kg/m ²
Sobrepeso	≥ 28 - < 30 kg/m ²
Obesidade	> 30 kg/m ²

Fonte: Organización Panamericana de la Salud, 2002

ANEXO F - Escore de Risco Framingham

Passo 1		
Idade	Homens	Mulheres
30-34	-1	-9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8

Passo 2		
Colesterol total	Homens	Mulheres
<160	-3	-2
160-199	0	0
200-239	1	1
240-279	2	1
≥280	3	3

Passo 3		
HDL-colesterol	Homens	Mulheres
<35	2	5
35-44	1	2
45-49	0	1
50-59	0	0
≥60	-1	-3

Passo 4			
Pressão Arterial Sistólica	Pressão Arterial Diastólica	Homens	Mulheres
<120	<80	0	-3
120-129	80-84	0	0
130-139	85-89	1	0
140-159	90-99	2	2
≥160	≥100	3	3

Passo 5		
Diabetes	Homens	Mulheres
Sim	2	4
Não	0	0

Passo 6		
Tabagismo	Homens	Mulheres
Sim	2	2
Não	0	0

Escore Final = passo 1 + passo 2 + passo 3 + passo 4 + passo 5 + passo 6

Risco absoluto de Doenças Cardiovasculares (DC) em 10 anos			
Homens		Mulheres	
Escore Final	% Risco de DC	Escore Final	% Risco de DC
<-1	2	≤-2	1
0	3	-1	2
1	3	0	2
2	4	1	2
3	5	2	3
4	7	3	3
5	8	4	4
6	10	5	4
7	13	6	5
8	16	7	6
9	20	8	7
10	21	9	8
11	31	10	10
12	37	11	11
13	45	12	13
≥14	53	13	15
		14	18
		15	20
		16	24
		17	≥27

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 200

9. Apêndices

APÊNDICE A – Formulário para coleta de dados

Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina
Departamento de Clínica Médica
Botucatu/SP - Rubião Júnior - CEP 18618-970 - TEL. 55-14-3882-2969/3811-6213 - FAX 55-14-3882-2238

1) Dados Pessoais

Nome: _____ RG-HC: _____

Telefone: _____

Data de Nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: _____

2) Dados Clínicos

RETICOLITE ULCERATIVA:

- RCU Distal RCU Esquerda Pancolite
- Remissão Atividade Discreta Atividade Moderada Atividade Grave

(Mayo pontos: _____)

DOENÇA DE CROHN:

- A1 (< 17a) A2 (entre 17 e 40a) A3 (> 40a)
- L1 (ileal) L2 (colônica) L3 (ileocolônica) L4 (TGI superior)
- B1 (inflamatória) B2 (estenossante) B3 (penetrante) P (perianal)
- Remissão Atividade Discreta Atividade Moderada Atividade Grave

(CDAI pontos: _____)

Tratamento medicamentoso: _____

Antecedentes Pessoais: _____

Tabagismo: () não () sim

Pressão arterial: _____

3) Datos antropométricos

Peso	Estatura	IMC
_____kg	_____m	_____kg/m ²

4) Datos bioquímicos

PCR (mg/dL)	Colesterol Total (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	VLDL (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Convido o Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação do Risco Cardiovascular em Indivíduos com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa Idiopática” que será desenvolvido por mim, Robertha Baccaro Biondi, sob orientação da Prof^a Dr^a Ligia Yuki Sasaki e do Prof^o Dr^o Sérgio Alberto Rupp de Paiva.

A pesquisa consta de avaliação clínica, nutricional e laboratorial a ser realizada pela equipe multiprofissional do ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais da Faculdade de Medicina de Botucatu. Após esclarecimento pela pesquisadora responsável, todos os procedimentos listados abaixo serão conduzidos ao longo do estudo a partir do seu consentimento:

- Será coletado 5ml de sangue para avaliação dos parâmetros laboratoriais de rotina e determinação da concentração sérica de proteína-C-reativa, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum. O risco com a coleta de sangue será a picadinha da agulha e uma manchinha roxa que desaparecerá bem rapidamente.
- Será realizada avaliação, pela própria pesquisadora, com aplicação de um protocolo específico, que englobará: 1) questionário com informações pessoais, obtidas pelo prontuário médico, com dados como idade, procedência e andamento da doença; 2) avaliação antropométrica (peso, altura). Também será aferida a pressão arterial pela enfermeira do Ambulatório de Doenças Inflamatórias. O tempo previsto para aplicação do protocolo será de aproximadamente 40 minutos.
- Será realizado um exame ultrassonográfico para avaliar a medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas. O Senhor (a) será posicionado em decúbito dorsal (deitado de barriga para cima) com a cabeça levemente voltada para o lado, será aplicado um gel na região do pescoço e pressionado levemente um bastão (transdutor) sobre a região. Esse exame tem duração aproximada de 10 minutos, não causa dor e será realizado por um médico.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como exames e dados da doença referentes a consultas feitas anteriormente pelo (a) Senhor (a).

Este estudo não apresenta nenhum benefício direto ao paciente, porém, em longo prazo, poderá contribuir para o esclarecimento da relação entre doença inflamatória intestinal e doenças cardiovasculares permitindo a prevenção e/ou tratamento dos fatores associados.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir na disponibilidade ou qualidade do tratamento médico e nutricional que está recebendo ou que poderá receber no futuro nesta Instituição. A colaboração no estudo não acarretará nenhuma despesa aos participantes. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2^a a 6^a feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Paciente

Pesquisadora responsável

Pesquisadora responsável: Robertha Baccaro Biondi
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu,
Núcleo de Nutrição e Dietética - Chácara Butignolli s/nº em
Rubião Júnior 18618-970 – Botucatu - São Paulo.
Tel.: (14) 99641-5640
E-mail: ro_biondi@hotmail.com

Orientador: Prof. Dr. Ligia Sasaki
Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Clínica
Médica - Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior 18618-970 –
Botucatu - São Paulo.
Tel: (14) 38822969 Fax: (14) 3880 1171
E-mail: ligiasasaki@gmail.com

