



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Risco de Acidente Cerebrovascular e Cardiopatia Isquémica em Doentes com Doença Inflamatória Intestinal

**Marisa Conceição Correia Gonçalves**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo-Branco

Covilhã, maio de 2014

## Agradecimentos

À Faculdade de Ciências da Saúde por toda a aprendizagem e formação transmitida.

Ao meu tutor, Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, pelo apoio e orientação durante a elaboração desta tese, bem como pela disponibilidade demonstrada ao longo destes 6 anos de curso.

Aos meus amigos e companheiros nesta viagem que agora chega ao fim, por todos os bons momentos passados e por todos os altos e baixos que enfrentámos juntos. Sem vocês, teria sido um caminho bem mais longo.

Ao Filipe, pelo carinho, motivação e apoio incondicional.

Por fim, um agradecimento especial aos meus pais por todos os sacrifícios que fizeram para tornar este momento possível, todo o incentivo e confiança, e à minha irmã, sempre presente e disponível, apesar da distância.

## Resumo

A prevalência e incidência da doença inflamatória intestinal têm vindo a aumentar com o passar dos anos, não só em Portugal como também no resto do mundo. A sua etiologia permanece objeto de estudo, gerando controvérsia quanto aos mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento e progressão. Associada a esta doença estão diversas manifestações extraintestinais, inerentes à sua componente inflamatória sistémica, dentro das quais se inclui atualmente a doença vascular. Eventos patogénicos como aterotrombose, vasculite, anormalidades da coagulação e anormalidades da função plaquetária contribuem em larga escala para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares nestes doentes.

Dados disponíveis atualmente sugerem que os pacientes com doenças inflamatórias sistémicas, como a doença inflamatória intestinal, têm uma prevalência aumentada de eventos cardiovasculares quando comparados com a população em geral, levando a um aumento da morbidade cardiovascular e suas complicações associadas. A doença inflamatória intestinal em específico, apresenta um aumento modesto no risco de cardiopatia isquémica e acidente cerebrovascular, particularmente no sexo feminino e adultos jovens, ainda que haja uma grande heterogeneidade nos estudos desenvolvidos. Este risco aumentado encontra-se relacionado não só com a inflamação crónica sistémica presente nestes pacientes, como também com o nível de atividade da doença.

A importância de realizar esta revisão bibliográfica parte da necessidade de colmatar uma lacuna existente nos estudos de correlação entre doença inflamatória intestinal e eventos cardiovasculares. Alertar os profissionais de saúde para as implicações que a doença inflamatória intestinal pode ter a nível da principal causa de morte em Portugal, sensibilizar para a necessidade de realizar mais estudos prospetivos nesta área e desenvolver normas específicas de abordagem a estes doentes são metas a atingir num futuro recente.

É de extrema importância que os especialistas em doença inflamatória intestinal tenham presente esta estreita relação entre a inflamação crónica sistémica associada a esta doença e o risco cardiovascular aumentado, particularmente nos pacientes jovens, de modo a alterarem a abordagem feita a estes doentes nas consultas de seguimento. Devido à falta de normas oficiais e específicas para esta condição, os doentes com doença inflamatória intestinal complicada por cardiopatia isquémica e/ou acidente cerebrovascular, devem ser abordados de acordo com as normas existentes para a população geral, com as devidas precauções de acordo com a sua condição clínica. O risco benefício das terapias aplicadas, seja no tratamento agudo seja na prevenção secundária, deve ser sempre pesado cuidadosamente. Terapia individualizada e estratégias para gestão da doença inflamatória crónica, dos fatores de risco cardiovascular e das comorbidades vão permitir atingir melhores resultados nestes pacientes.

## Palavras-chave

Doença inflamatória intestinal, Aterotrombose, Risco cardiovascular, Acidente cerebrovascular, Cardiopatia isquêmica.

## Abstract

The prevalence and incidence of the inflammatory bowel disease has been increasing with the years, not only in Portugal but also worldwide. Its etiology remains a subject of study, generating controversy as to the mechanisms involved in its development and progression. Associated with this are several extra-intestinal manifestations, inherent to its systemic inflammatory component, within which is included the vascular disease. Pathogenic events, such as atherothrombosis, vasculitis, coagulation abnormalities and platelet function abnormalities contribute largely to the development of cardiovascular events in these patients.

Currently available data suggest that patients with systemic inflammatory diseases, such as inflammatory bowel disease, have an increased prevalence of cardiovascular events compared with the general population, leading to an increased cardiovascular morbidity and its associated complications. Inflammatory bowel disease in particular, shows a modest increase in the risk of ischemic heart disease and stroke, particularly in the female sex and young adults, although there is a great heterogeneity in the studies developed. This increased risk is not only associated with chronic systemic inflammation present in these patients, but also with the level of disease activity.

The relevance of conducting this literature review comes from the need to bridge a gap in studies of correlation between inflammatory bowel disease and cardiovascular events. Alert health professionals to the implications that inflammatory bowel disease can have on the main cause of death in Portugal, raising awareness of the need for further prospective studies in this area, and develop specific guidelines to the management of these patients are goals to be achieved within recent future.

Specialists in inflammatory bowel disease should be aware of this close relationship between chronic systemic inflammation associated with this disease, and increased cardiovascular risk, particularly in young patients, in order to alter the approach used in follow-up appointments. Due to the lack of official guidelines to this disease, patients with inflammatory bowel disease complicated by ischemic heart disease and/or stroke should be managed in accordance with existing guidelines for the general population, with proper precautions according to their clinical condition. The risk benefit of therapies applied, either in the acute treatment or in secondary prevention should always be weighed carefully. Individualized therapy and strategies for the management of chronic inflammatory disease, cardiovascular risk factors and comorbidities will help to achieve better results in these patients.

## Key words

Inflammatory bowel disease, Atherothrombosis, Cardiovascular risk, Stroke, Ischemic heart disease.

# Índice

Agradecimentos .....	ii
Resumo .....	iii
Abstract.....	v
Índice .....	vii
Lista de figuras .....	ix
Lista de tabelas .....	x
Lista de acrónimos.....	xi
1. Introdução .....	1
1.1. Objetivos .....	2
1.2. Metodologia .....	2
2. Aterotrombose - um processo inflamatório .....	3
2.1. Iniciação da aterosclerose.....	3
2.2. Desenvolvimento da estria gordurosa .....	4
2.3. Progressão para uma placa complexa .....	5
2.4. Rotura da placa .....	5
2.5. Formação do trombo .....	6
3. Doença Inflamatória Intestinal .....	8
3.1. Epidemiologia.....	8
3.2. Etiologia e Patogenia.....	9
3.2.1. Considerações genéticas.....	10
3.2.2. Fatores ambientais .....	10
3.2.3. Resposta imune .....	10
3.2.4. Fatores microbiológicos .....	11
3.3. Patologia .....	11
3.4. Manifestações clínicas .....	12
3.5. Complicações .....	13
3.5.1. Complicações gastrointestinais.....	13
3.5.2. Complicações extraintestinais.....	13
4. Doença Vascular na Doença Inflamatória Intestinal .....	14

4.1. Mecanismos patogénicos.....	14
4.1.1. Aterotrombose e vasculite .....	14
4.1.2. Anormalidades da coagulação e da função das plaquetas.....	17
5. Risco Cardiovascular na Doença Inflamatória Intestinal .....	21
6. Abordagem ao doente .....	25
6.1. Prevenção primária de eventos cardiovasculares .....	25
6.1.1. Controlar a inflamação crónica sistémica .....	25
6.1.2. Controlo dos fatores de risco .....	25
6.1.3. Terapêutica farmacológica .....	26
6.2. Terapia para eventos trombóticos e prevenção secundária.....	26
6.2.1. Trombólise .....	26
6.2.2. Anticoagulação .....	27
6.2.3. Antiagregação plaquetária .....	27
7. Conclusão .....	29
8. Bibliografia .....	31

## Lista de figuras

Figura 1 - Interação entre os diferentes fatores que contribuem para a inflamação intestinal crónica, num indivíduo predisposto .....	9
---	---

## Lista de tabelas

Tabela 1 - Mecanismos envolvidos na interação entre inflamação e coagulação .....	7
Tabela 2 - Incidências anuais da doença de Crohn e colite ulcerosa, de acordo com diferentes pesquisas realizadas na Europa, América do Norte, Ásia e Portugal.....	8
Tabela 3 - Características distintivas entre a doença de Crohn e a colite ulcerosa .....	11
Tabela 4 - Sintomas associados a lesão inflamatória do trato digestivo, segundo a Organização Mundial de Gastroenterologia .....	12
Tabela 5 - Complicações extraintestinais mais comuns da doença inflamatória intestinal, na Europa e Estados Unidos da América.....	13
Tabela 6 - Fatores de risco tradicionais para a doença arterial coronária .....	16
Tabela 7 - Fatores pró-trombóticos adquiridos na doença inflamatória intestinal .....	17
Tabela 8 - Anormalidades dos parâmetros da hemostase observadas em pacientes com doença inflamatória intestinal .....	18

## Lista de acrónimos

<b>DII</b>	Doença inflamatória intestinal
<b>DC</b>	Doença de Crohn
<b>CU</b>	Colite ulcerosa
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>CI</b>	Cardiopatia isquémica
<b>EAM</b>	Enfarte agudo do miocárdio
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baixa densidade
<b>VCAM-1</b>	Molécula de adesão celular vascular-1
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	Factor nuclear $\kappa$ B
<b>IL</b>	Interleucina
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>MCP-1</b>	Proteína quimioatractiva de monócitos-1
<b>M-CSF</b>	Fator estimulador das colónias de macrófagos
<b>IFN</b>	Interferão
<b>TGF</b>	Fator de transformação do crescimento
<b>PDGF</b>	Fator de crescimento derivado das plaquetas
<b>MMP</b>	Metaloproteinase de matriz
<b>TFPI</b>	Inibidor da via do fator tecidual
<b>EPCR</b>	Recetor endotelial da proteína C
<b>tPA</b>	Ativador do plasminogénio tecidual
<b>uPA</b>	Ativador de plasminogénio uroquinase
<b>PAI</b>	Inibidor do ativador de plasminogénio tecidual
<b>TAFI</b>	Inibidor da fibrinólise ativado por trombina
<b>PARs</b>	Recetor ativado por proteases

<b>MHC</b>	Complexo principal de histocompatibilidade
<b>PAF</b>	Fator ativador de plaquetas
<b>MTHFR</b>	Metilenotetrahidrofolato redutase
<b>TAT</b>	Complexo trombina-antitrombina
<b>AAS</b>	Ácido acetilsalicílico

# 1. Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) representa um grupo de afeções intestinais inflamatórias crónicas, que engloba duas categorias nosológicas principais: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU).

A incidência da DII na Europa é de cerca de 16 novos doentes por 100 000 habitantes/ano e a prevalência é de 160 a 320 por cada 100 000 habitantes.<sup>(1)</sup> Em Portugal, a prevalência desta doença tem vindo a aumentar, de 86 pacientes em cada 100 000, em 2003, para 146 em 2007.<sup>(2)</sup> O número exato de doentes com DII em Portugal permanece desconhecido, mas sabe-se que serão mais de 7000 e menos de 15 000.<sup>(3)</sup>

A patogénese da DII não está completamente compreendida; evidências sugerem que a lesão tecidual do intestino surge da combinação de uma resposta imune desregulada, que desencadeia uma reação inflamatória local e sistémica, dependente de uma interação complexa entre fatores ambientais, imunológicos e microbiológicos, em indivíduos geneticamente predispostos. Todos estes fatores podem atuar como eventos desencadeantes da doença.<sup>(4,5)</sup>

Tendo em conta a componente sistémica inerente a esta doença, constitui um desafio constante para os clínicos que seguem estes doentes a identificação de manifestações extraintestinais, que além de morbilidade significativa, acrescentam perda de qualidade de vida.<sup>(1)</sup> As complicações vasculares são atualmente consideradas uma manifestação extraintestinal desta patologia,<sup>(6)</sup> e novas evidências sugerem que os doentes com DII têm mais eventos vasculares e em idade mais jovem, quando comparados com a população geral.<sup>(7-9)</sup> Ainda que as investigações desenvolvidas se tenham focado primordialmente no tromboembolismo venoso, têm sido documentados com frequência crescente, relatos de casos de tromboembolismo arterial associado à DII.

Tornou-se assim imperativo analisar a estreita relação existente entre inflamação, coagulação e fibrinólise; tem sido recentemente demonstrado que a inflamação crónica sistémica aumenta o risco de doença arterial por várias vias que aceleram a aterosclerose<sup>(10)</sup> e promovem a trombose.<sup>(4)</sup>

A aterosclerose é, por sua vez, uma doença sistémica multifatorial de carácter inflamatório,<sup>(10)</sup> que leva ao desenvolvimento de doenças do aparelho circulatório, muito prevalentes na nossa sociedade. No ano de 2011, dados da Direção Geral de Saúde colocavam as doenças circulatórias como a principal causa de morte em Portugal: os acidentes vasculares cerebrais (AVC) apresentavam uma taxa de mortalidade padronizada estimada de 61,9% e a cardiopatia isquémica (CI) uma taxa de mortalidade padronizada de 34,9%.<sup>(11)</sup>

No mesmo ano, segundo dados do Instituto Nacional de Estatística, estas patologias foram responsáveis por 30,4% das mortes neste país.

Torna-se deste modo importante esclarecer qual a verdadeira implicação que a DII tem na doença arterial, avaliar qual o verdadeiro risco de desenvolver AVC e CI associado a esta patologia e, por fim, compreender em que medida isso pode alterar a abordagem a um doente com uma doença inflamatória intestinal.

## 1.1. Objetivos

Esta revisão de literatura tem como objetivos:

1. Recordar as principais vias responsáveis pela doença aterotrombótica;
2. Sintetizar a fisiopatologia da doença inflamatória intestinal;
3. Resumir os fatores patogénicos implicados nas complicações vasculares, em pacientes com doença inflamatória intestinal;
4. Averiguar a relação da doença inflamatória intestinal com o risco de acidente vascular cerebral e cardiopatia isquémica;
5. Explorar a abordagem ao doente e propostas terapêuticas, neste contexto.

## 1.2. Metodologia

Esta revisão da literatura baseou-se numa pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, a partir das seguintes palavras-chave: “Inflammatory bowel disease”, “Crohn’s disease”, “Ulcerative Colitis”, “IBD and ischaemic heart disease”, “IBD and cerebral artery occlusion”, “IBD and Cardiovascular risk”, “stroke and IBD”, “atherosclerosis and IBD”.

Foram também utilizadas como referências adicionais bibliografias dos artigos selecionados primariamente e bases bibliográficas, como tratados de medicina e outra literatura relacionada com o tema.

Os critérios de seleção incluíram estudos retrospectivos e prospetivos, de revisão, meta-análises e casos clínicos, publicados em inglês ou português, sem restrição relativamente à data de publicação.

## 2. Aterotrombose - um processo inflamatório

No passado, a aterosclerose era considerada uma doença do armazenamento de lipídios. Acreditava-se que os depósitos lipídicos, na superfície das artérias, levavam à formação de placas complexas e que, com o crescimento contínuo das células musculares lisas da placa, ocorria estreitamento progressivo do lúmen dos vasos e eventual bloqueio da irrigação sanguínea aos tecidos, provocando eventos cardiovasculares, como enfarte agudo do miocárdio (EAM) e AVC. Estudos angiográficos demonstraram que as lesões em si não causavam estenose marcada, e é agora evidente que os eventos vasculares resultam da rotura de uma placa menos resistente, o que culmina em formação do coágulo ou trombo oclusivo. Também foi reconhecido que as placas ateromatosas se desenvolvem dentro, e não na superfície, da parede arterial.

Hoje em dia, o mecanismo responsável pela iniciação e desenvolvimento da aterosclerose já é bem conhecido, e novos processos patológicos foram implicados, tendo a inflamação adquirido um papel chave nesta patologia.<sup>(10)</sup>

### 2.1. Iniciação da aterosclerose

A inflamação participa na aterogênese em todas as suas etapas, desde o seu início e desenvolvimento até ao evento final, as complicações trombóticas. Normalmente, as células endoteliais, que formam a camada mais interna da parede arterial, são resistentes à adesão dos leucócitos. No entanto, os desencadeantes da aterosclerose, tais como um consumo excessivo de gorduras saturadas, o tabagismo, a hipertensão arterial, a hiperglicemia, a obesidade e a resistência à insulina, podem estimular a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais. Vários estudos demonstraram que a hipercolesterolemia causa ativação focal do endotélio nas artérias de médio e grande calibre; a retenção e infiltração do LDL na camada íntima das artérias iniciam uma resposta inflamatória na parede, potencializando a adesão dos leucócitos.<sup>(10)</sup>

Esta interação entre o endotélio e os leucócitos parece ser promovida pela molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1). Numa dieta aterogénica, o evento iniciador da expressão de VCAM-1 é a acumulação de lipoproteínas modificadas na íntima arterial; os lipídios oxidados podem induzir a expressão por uma via mediada pelo fator nuclear  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), ou através de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

A VCAM-1 liga ao endotélio os monócitos e os linfócitos T (os dois principais tipos de leucócitos encontrados nas placas ateroscleróticas precoces), e as citocinas pró-inflamatórias libertadas promovem um estímulo quimiotático para que os leucócitos aderentes migrem em direção à camada íntima da artéria.<sup>(10)</sup>

É importante salientar que estas lesões, que predispõem à aterosclerose, se desenvolvem preferencialmente em zonas específicas da circulação sanguínea, o que se deve em parte ao tipo de fluxo sanguíneo. O fluxo sanguíneo laminar, em situações normais, produz stress de cisalhamento na parede da artéria, o que desencadeia a ativação de diversos mecanismos ateroprotectores, como a expressão da enzima antioxidante superóxido dismutase ou um aumento na expressão da enzima óxido nítrico sintetase.<sup>(12)</sup> O aumento resultante na produção do óxido nítrico pode limitar a expressão do gene da VCAM-1, por inibição da ativação do NF- $\kappa$ B, e combater a agregação plaquetária. Áreas da vasculatura que sofrem alteração do fluxo sanguíneo laminar são então propensas à formação de lesão, por uma atividade reduzida dos mecanismos ateroprotectores.

## 2.2. Desenvolvimento da estria gordurosa

Uma vez aderentes ao endotélio, os monócitos penetram no revestimento e entram na camada íntima da parede dos vasos, por diapedese entre as células endoteliais. Este processo requer um gradiente quimioatrativo, em grande parte sortido pela proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1), expressa em grande quantidade nos ateromas. Dentro da íntima, os monócitos maturam para macrófagos, exibem aumento da expressão dos recetores do tipo scavenger e fagocitam as lipoproteínas modificadas. Os ésteres de colesterol acumulam-se no citoplasma, e os macrófagos tornam-se assim células espumosas, características das fases precoces da aterosclerose. Ao mesmo tempo, os macrófagos multiplicam-se e libertam diversos fatores de crescimento e citocinas, amplificando e mantendo os sinais pró-inflamatórios. Um mediador chave desta transformação e proliferação, o fator estimulador das colónias de macrófagos (M-CSF), é expresso em grande quantidade nas placas ateroscleróticas.<sup>(10)</sup>

Os linfócitos T têm também uma participação crítica na aterogénese. Um trio de quimiocinas induzidas por interferão- $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ), a IP10, MIG, e I-TAC, atraem estes linfócitos e promovem a sua entrada na parede arterial inflamada, através da interação com o recetor CXCR3, expresso em grande quantidade pelos linfócitos T na placa aterosclerótica.<sup>(10)</sup> Várias moléculas de adesão, quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento participam neste processo.

O VCAM-1, MCP-1 e M-CSF, parecem então ser os mediadores chave na iniciação e desenvolvimento da lesão inicial da aterosclerose, e ilustram a complexidade da sinalização inflamatória que leva ao desenvolvimento da placa.

### 2.3. Progressão para uma placa complexa

A aterosclerose é uma doença que se mantém latente durante décadas, na forma de estrias gordurosas, até progredir para placas complexas.

As células endoteliais vão ter um papel muito importante nesta fase. Para além de responderem aos estímulos imunológicos dos leucócitos, as células da parede vascular têm sido implicadas na expressão de um grande número de citocinas, incluindo IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-6, bem como de vários fatores importantes no recrutamento e ativação dos monócitos: M-CSF, MCP-1 e IL-18.

Outra citocina pró-inflamatória, a CD40L, tem um contributo importante nesta fase da aterogénese. Uma interrupção da sinalização CD40 pode atrasar a iniciação da aterosclerose, bem como afetar negativamente a evolução da aterosclerose estabelecida.

### 2.4. Rotura da placa

O desenvolvimento da placa ateromatosa é um problema de saúde major, com diversas consequências sistémicas graves. A rotura da placa e trombose subsequente vão ter implicações patológicas muito importantes, como evento final deste processo.

Nas trombooses arteriais das coronárias, a lesão subjacente não costuma produzir estreitamento significativo por si só. De facto, estudos angiográficos demonstraram que somente em 15% dos casos de EAM ocorreu estreitamento significativo da artéria prévio. Mesmo na presença de estreitamento, as artérias coronárias podem dilatar para compensar o desenvolvimento da placa, preservando assim o fluxo sanguíneo para o miocárdio. Este mecanismo é ultrapassado somente quando a estenose ocupa mais de 40% do lúmen arterial.

A lesão da cápsula fibrosa, que protege o núcleo lipídico do contacto com o sangue, é o evento que habitualmente despoleta a rotura física da placa aterosclerótica. O resultado é a formação do trombo e expansão repentina da lesão, levando a comprometimento do fluxo sanguíneo, ou até mesmo bloqueio completo do ramo arterial.<sup>(10)</sup>

É graças à matriz de colagénio intersticial que a cápsula fibrosa mantém a sua estabilidade e força biomecânica. Na parede arterial, o colagénio é produzido principalmente pelas células do músculo liso, estimuladas pelo TGF- $\beta$ , pelo fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e, em menor extensão, pela IL-1.

A inflamação vai interferir com a integridade da cápsula de duas formas: ao bloquear a criação de novas fibras de colagénio e ao estimular a destruição do colagénio existente. Na presença de uma placa ateromatosa, os linfócitos T da placa vão produzir IFN- $\gamma$ , que inibe tanto a produção basal de colagénio como os efeitos estimulatórios do TGF- $\beta$ , PDGF e IL-1. Concomitantemente, promovem a destruição do colagénio já existente nas placas vulneráveis, por mecanismos que envolvem o CD40L e a IL-1; estas promovem a produção de enzimas de degradação do colagénio pelos macrófagos, nomeadamente metaloproteinases de matriz (MMP-1, MMP-8 e MMP-13).<sup>(10)</sup>

Por outro lado, também os mastócitos presentes contribuem para esta degradação da placa, ao libertar o indutor de metaloproteinases de matriz (EMMPRIN), TNF- $\alpha$ , bem como triptase e quimase, que vão ativar as pró-enzimas de MMP. Outras causas de rompimento da cápsula fibrosa são possíveis, mas estas parecem ser as mais comuns.<sup>(10)</sup>

Na fase final, os linfócitos T vão ter novamente um papel importante, ao promover a trombogenicidade do núcleo lipídico, através da expressão de CD40L. Esta proteína, por ligação ao CD40 expresso na membrana dos macrófagos, leva-os a produzir fator tecidual, um potente pró-coagulante que, uma vez exposto ao fator VII no sangue, inicia a cascata de coagulação.

## 2.5. Formação do trombo

Sob condições fisiológicas, tanto a coagulação como a fibrinólise são minuciosamente reguladas por substratos, ativadores, inibidores, cofatores e recetores.

Resumidamente, a adesão, ativação e agregação das plaquetas são os primeiros passos da hemostase, seguidos da ativação da coagulação e processo fibrinolítico. No modelo clássico de cascata, a coagulação é iniciada por uma via extrínseca e por uma via intrínseca, que são estreitamente ligadas e interdependentes.

A ativação da coagulação, resultante da expressão aumentada de fator tecidual, gera trombina, que resulta na formação do coágulo por conversão do fibrinogénio em fibrina, e concomitante ativação plaquetária. Observações recentes sugerem que as micropartículas e as moléculas de adesão dos leucócitos desempenham também um papel importante no desenvolvimento do trombo.

Ao mesmo tempo, a formação do coágulo é contrabalançada por vários mecanismos anticoagulantes, de modo a manter a hemostase. Em particular, o TFPI, a proteína C, a proteína S, a antitrombina, o recetor endotelial da proteína C (EPCR) e a trombosmodulina atuam como anticoagulantes fisiológicos. O sistema fibrinolítico participa também neste processo, através do seu componente essencial: o plasminogénio. Este é convertido em plasmina pelo tPA e pela uPA; a sua função é inibida pelo PAI-1, PAI-2 e  $\alpha$ 2-antiplasmina. Uma vez formada, a plasmina cliva a fibrina e gera os produtos de degradação solúveis.

Como a inflamação pode por si só aumentar a coagulação, o que por sua vez pode aumentar ainda mais a inflamação, a falha em controlar o processo de formação do coágulo pelos mecanismos anticoagulantes naturais, vai aumentar ainda mais o processo inflamatório, num ciclo vicioso. A Tabela 1 descreve as alterações que a inflamação provoca na hemostase, e em que medida a ativação da coagulação modula a resposta inflamatória.<sup>(13)</sup>

Deste modo, a inflamação promove não só a iniciação da lesão aterosclerótica, como também a sua progressão para uma placa complexa; o enfraquecimento da capa fibrosa, que leva à rutura da placa; e, finalmente, o aumento da trombogenicidade do núcleo lipídico.

Tabela 1 - Mecanismos envolvidos na interação entre inflamação e coagulação.

Interação entre inflamação e coagulação	Durante a inflamação	Durante a ativação da coagulação
	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Fibrinogénio, fator VIII</li> <li>↑ Expressão de fator tecidual na superfície celular dos leucócitos</li> <li>↑ Produção de plaquetas, atividade pró-coagulante e reatividade</li> <li>↑ Número de micropartículas e concentração de fator tecidual na superfície das partículas</li> <li>↑ Interação entre monócitos e células endoteliais</li> <li>↑ PAI-1, TAFI</li> <li>↑ Ativação do complemento, apoptose ou necrose</li> <li>↓ Proteína C</li> <li>↓ Antitrombina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Pró-inflamatórios</u></li> <li>↑ CD40L pelas plaquetas ativadas</li> <li>↑ Ativação de PARs e da expressão de MHC de classe II nos macrófagos</li> <li>↑ Formação de PAF</li>   <li><u>Anti-inflamatórios</u></li> <li>↓ Fator tecidual e expressão de IL-6 nos monócitos e células endoteliais</li> <li>↓ Adesão e migração dos leucócitos</li> <li>↓ NF-κB nos monócitos</li> <li>↓ Apoptose das células endoteliais</li> <li>↓ Liberação de TNFα</li> </ul>

## 3. A Doença Inflamatória Intestinal

O termo doença inflamatória intestinal é bastante abrangente, pois engloba as doenças com inflamação crónica e recorrente do trato gastrointestinal associada a uma resposta imune desregulada. As duas formas mais comuns de DII são a colite ulcerosa e a doença de Crohn.

### 3.1. Epidemiologia

A DII tem incidências variáveis em função da região geográfica e dos diferentes grupos populacionais (Tabela 2). Para além disso, observou-se em análises da evolução temporal um aumento estatístico muito significativo na incidência de DII ao longo do tempo.<sup>(14)</sup>

A nível mundial, a incidência varia de 0,5 a 24,5 novos casos por 100 000 pessoas/ano para a CU e 0,1 a 16 novos casos por 100 000 pessoas/ano para a DC.<sup>(15)</sup> A prevalência da DII, por sua vez, atinge os 396 casos por cada 100 000 pessoas.<sup>(15)</sup>

Tabela 2 - Incidências anuais da doença de Crohn e colite ulcerosa, de acordo com diferentes pesquisas realizadas na Europa, América do Norte, Ásia e Portugal.<sup>(2,14)</sup>

	Doença de Crohn	Colite Ulcerosa
Europa	12,7	24,3
América do Norte	20,2	19,2
Ásia	5,0	6,3
Portugal	2,4	2,9

A nível europeu, a incidência de DII é de aproximadamente 16 novos doentes por 100 000 habitantes/ano, com uma prevalência de 160 a 320 por 100 000 habitantes.<sup>(1)</sup> Quando analisadas individualmente, a DC demonstra uma prevalência de 322 por 100 000 pessoas enquanto a CU apresenta um número mais elevado, de 505 casos por 100 000 pessoas.<sup>(14)</sup>

Um dos estudos mais recentes realizados em Portugal sobre a incidência e prevalência da DII, documentou uma incidência anual de 15 novos casos por 100 000 pessoas/ano,<sup>(2)</sup> apresentando a CU um maior número de novos casos por ano (Tabela 2). Neste país, em concordância com o panorama mundial, a prevalência desta afeção tem vindo a aumentar, de 86 pacientes em

cada 100 000, em 2003, para 146 em 2007. O número exato de doentes com DII em Portugal permanece desconhecido, mas dados indicam que se encontra entre 7000 e 15 000.<sup>(3)</sup>

Os vários estudos epidemiológicos existentes têm procurado estabelecer uma relação causal entre os fatores ambientais e genéticos e o desenvolvimento desta doença.

O pico da incidência da CU e da DC fica no início da vigésima década de vida, com a maioria dos novos casos a serem diagnosticados entre os 15 e os 40 anos de idade.<sup>(16)</sup> Um segundo pico, que ocorre entre os 55 e os 65 anos de idade, tem vindo a tornar-se mais prevalente. Aproximadamente 10% dos doentes com DII têm menos de 18 anos de idade.<sup>(16)</sup>

A relação entre homens e mulheres é de 1:1 na CU e 1,8:1 na DC.<sup>(16)</sup> Estas patologias surgem numa frequência duas a quatro vezes maior nas populações judaicas dos Estados Unidos da América, Europa e África do Sul.<sup>(16)</sup> As áreas urbanas e as classes socioeconómicas mais elevadas apresentam maior prevalência que as zonas rurais e as classes socioeconómicas mais baixas.<sup>(17,18)</sup>

### 3.2. Etiologia e Patogenia

A etiologia da DII permanece desconhecida. Apesar dos esforços despendidos a investigar a sua causa primária, nenhum mecanismo isolado foi implicado. Foram identificados quatro fatores que, através da sua interação, parecem ter um papel fulcral nesta doença: a predisposição genética, a resposta imune alterada e desregulada, a resposta alterada aos microrganismos intestinais e os fatores ambientais (Figura 1). No entanto, o evento desencadeante para a ativação da resposta imune ainda não foi identificado.

Uma hipótese consensual estabelece que, nos indivíduos com predisposição genética, tanto os fatores exógenos quanto os fatores endógenos do hospedeiro interagem, causando um estado crónico de função imune desregulada da mucosa. Esta função imune, é concomitantemente modificada por fatores ambientais específicos, como por exemplo o tabagismo e agentes patogénicos entéricos.



Figura 1 - Interação entre os diferentes fatores que contribuem para a inflamação intestinal crónica num indivíduo predisposto.

### 3.2.1. Considerações genéticas

Encontra-se comprovado atualmente que todos os doentes com DII têm suscetibilidade genética para a doença.<sup>(19)</sup> Vários estudos realizados na última década melhoraram o conhecimento sobre o papel dos genes, classificando esta patologia como um distúrbio poligênico.

Cerca de 33% desses fatores de risco genéticos são compartilhados pela DC e CU, explicando a sobreposição da imunopatogenia, as observações epidemiológicas de ambas as doenças nos estudos familiares e a sua resposta semelhante às terapias.<sup>(16)</sup>

Se um paciente apresenta DII, o risco vitalício de um parente de primeiro grau ser afetado é de cerca de 5%. Estudos com gêmeos mostraram uma concordância de aproximadamente 70% nos gêmeos idênticos contra 5-10% nos não idênticos. Dos pacientes com DII, estima-se que 10-25% tenham um parente de 1º grau com a doença.<sup>(16)</sup>

### 3.2.2. Fatores ambientais

O consumo de tabaco é o fator exógeno mais bem definido nesta patologia, existindo uma variação clara nos efeitos do fumo do tabaco na CU e na DC. O risco de desenvolver CU é maior em não fumadores e em ex-fumadores, comparativamente a pessoas que mantenham o consumo de tabaco. Já na população afetada pela doença de Crohn, existe um grande número de fumadores quando comparado à população em geral, e o tabagismo parece afetar negativamente a resposta dos pacientes à terapêutica instituída.<sup>(20)</sup>

Também os fatores psicossociais podem contribuir em grande parte para o agravamento dos sintomas, associando-se muitas vezes os períodos de atividade da doença com eventos importantes da vida e períodos de stress diário agudo.<sup>(21)</sup>

### 3.2.3. Resposta imune

Em condições normais, o sistema imune da mucosa não é reativo ao conteúdo luminal devido à tolerância oral; esta parece ser responsável pela falta de resposta imunológica a antígenos dietéticos e à microbiota comensal do lúmen intestinal. Na DII, a supressão do sistema imune encontra-se alterada, resultando em inflamação descontrolada.

Tanto na CU como na DC, esta via inflamatória tende a emergir da predisposição genética individual, do reconhecimento inapropriado de bactérias comensais como sendo patogênicas e da reatividade inapropriada do sistema imune inato. As vias reguladoras, também comprometidas nesta patologia, levam por sua vez à ativação das células T CD4+ na lâmina própria da mucosa intestinal, as quais secretam quantidades excessivas de citocinas inflamatórias. A resposta imune perturba a mucosa intestinal e leva assim a um processo inflamatório crônico.<sup>(16)</sup>

### 3.2.4. Fatores microbiológicos

A DII pode ter uma etiologia infecciosa ainda não definida. Estudos observacionais sugerem que múltiplos agentes patogênicos (espécies de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*) podem desencadear esta doença, ao induzir uma resposta inflamatória que o sistema imune da mucosa seria incapaz de controlar.<sup>(16,22)</sup>

São observadas alterações na composição da flora intestinal em doentes com DII<sup>(23)</sup> mas, no entanto, não se encontra comprovado se essas alterações são primárias ou secundárias à inflamação. Também a flora intestinal normal tende a ser percebida inapropriadamente como se fosse um agente patogênico, como descrito anteriormente.

### 3.3. Patologia

As principais diferenças entre a doença de Crohn e a colite ulcerosa são a localização e a natureza das lesões inflamatórias. A DC pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, apresentando lesões descontínuas; os locais mais comuns para a ocorrência da inflamação são o íleo terminal e o cólon. Em contraste, a CU é restrita ao cólon e reto. Microscopicamente, a CU é limitada à mucosa e submucosa (camada epitelial do intestino), enquanto a DC afeta toda a parede intestinal (lesões transmuralis).

Tabela 3 - Características distintivas entre a doença de Crohn e a colite ulcerosa

	Doença de Crohn	Colite Ulcerosa
Lesões descontínuas	comuns	nunca
Mucosa “pedra de calçada”	comum	raro
Envolvimento transmural	comum	ocasional
Envolvimento do recto	raro	comum
Envolvimento perianal	comum	nunca
Fístulas	comum	nunca
Estenoses	comum	ocasional
Granulomas	comum	ocasional

Ainda que tanto a CU quanto a DC tenham achados patológicos distintos, aproximadamente 10-15% dos pacientes não podem ser classificados definitivamente dentro de nenhum dos tipos; neste caso, a doença é classificada como colite indeterminada.

### 3.4. Manifestações clínicas

As manifestações da DII dependem geralmente da área do trato gastrointestinal envolvida. Por vezes o diagnóstico pode ser retardado vários meses ou mesmo anos, já que os sintomas nem sempre são específicos de DII. Os doentes manifestam muitas vezes esta doença como sendo uma síndrome do intestino irritável, ou apresentam unicamente sintomas não específicos como cólicas, trânsito intestinal desregulado e fezes com muco, sem sangue ou pus. Os sintomas sistêmicos são comuns na DII e incluem perda de peso, febre, suores, mal-estar geral e artralgias. Uma febre de baixa intensidade pode ser o primeiro sinal de uma crise. Os pacientes apresentam-se habitualmente cansados, o que é relacionado com a dor, inflamação e anemia, que acompanham a atividade da doença. Recorrências podem ocorrer com o stress emocional, infeções e outras doenças agudas, gravidez, alterações na dieta, uso de antibióticos ou falha na aderência à terapia.<sup>(16)</sup>

Fezes abundantes sanguinolentas e tenesmo são sintomas associados tipicamente à colite ulcerosa. Relativamente à doença de Crohn, as fezes podem ser formadas, mas fezes pastosas predominam se o cólon ou o íleo terminal estiverem envolvidos. Cerca de 50% dos doentes com DC podem apresentar envolvimento perianal (fístulas e/ou abscessos). Ocasionalmente, dor aguda no quadrante inferior direito e febre, mimetizando uma apendicite ou obstrução intestinal, podem ser sentidas. A perda de peso é observada mais frequentemente na DC que na CU, devido à má absorção e falta de apetite associada ao envolvimento do intestino delgado, bem como à redução da ingestão de alimentos, numa tentativa de controlar os seus sintomas.<sup>(16)</sup>

Com o objetivo de ajudar ao diagnóstico mais precoce desta afeção, a Organização Mundial de Gastroenterologia definiu os sintomas mais frequentemente associados a lesão inflamatória do trato digestivo, descritos na Tabela 4.<sup>(24)</sup>

Tabela 4 - Sintomas associados a lesão inflamatória do trato digestivo, segundo a Organização Mundial de Gastroenterologia.

Sinal/sintoma	Considerações gerais
Diarreia	Muco ou sangue podem estar presentes; pode ocorrer à noite; pode estar associada a incontinência
Obstipação	Este pode ser o sintoma de apresentação da Colite Ulcerosa limitada ao recto
Anormalidades do trânsito intestinal	Dor, sangramento rectal, urgência e tenesmo podem estar presentes
Cólicas e dores abdominais	No quadrante inferior direito, na doença de Crohn; periumbilical ou no quadrante inferior esquerdo na Colite Ulcerosa severa.
Náuseas e vômitos	Ocorrem mais frequentemente na doença de Crohn

Tanto a CU como a DC têm intensidade e severidade variável. Quando o paciente se encontra sintomático devido à inflamação, a doença é considerada como estando na fase ativa. Em muitos casos, os sintomas correspondem ao grau de inflamação presente, ainda que isto não seja universalmente verdade.

### 3.5. Complicações

#### 3.5.1. Complicações gastrointestinais

A DII pode estar associada a várias complicações gastrointestinais, incluindo risco de hemorragia, perfuração, estenoses, fístulas, doença perianal, megacólon tóxico e lesões malignas, como cancro colorectal e colangiocarcinoma.

#### 3.5.2. Complicações extraintestinais

A CU e a DC partilham muitas manifestações extraintestinais,<sup>(1,25)</sup> ainda que algumas tendam a surgir mais comumente numa das duas patologias. De um modo geral, estas ocorrem em aproximadamente 20-25% dos doentes e, em alguns casos, podem ser mais incapacitantes que a doença inflamatória intestinal por si só.

Manifestações extraintestinais oculares, na pele e articulações têm propensão a ocorrer numa fase ativa da doença (aftas orais, eritema nodoso, artrite das grandes articulações e episclerite), enquanto o pioderma gangrenoso, colangite esclerosante primária, espondilite anquilosante, uveíte, litíase renal e litíase vesicular podem ocorrer na fase quiescente da doença.

Tabela 5 - Complicações extraintestinais mais comuns da doença inflamatória intestinal, na Europa e Estados Unidos da América.<sup>(26)</sup>

Complicações	Prevalência
Esclerite	18%
Uveíte anterior	17%
Litíase biliar	13-34%
Artrite	10-35%
Anemia	9-74%
Estomatite aftosa	4-20%
Osteoporose	2-20%
Eritema nodoso	2-20%

## 4. Doença Vascular na Doença Inflamatória Intestinal

Os pacientes com DII sofrem eventos tromboembólicos frequentes, com importante morbidade e mortalidade associadas. Estudos clínicos relatam uma incidência entre 1 e 7,7% de tromboembolismo sistêmico na DII, aumentando para 39-41% em estudos *post mortem*.<sup>(13)</sup> Ao contrário da população geral, estas complicações parecem ocorrer em pacientes mais jovens, incluindo em idade pediátrica.<sup>(27)</sup>

Em diversos estudos realizados, a frequência de eventos tromboembólicos parecia ser maior durante a fase ativa da DII,<sup>(7,28)</sup> e correlacionada com a extensão da doença.<sup>(29,30)</sup> Num estudo em grande escala realizado em 2004, aproximadamente 80% dos pacientes com tromboembolismo apresentavam doença ativa; dos doentes selecionados com CU, 75% tinham pancolite e dos selecionados com DC, 75% tinham algum grau de envolvimento colônico.<sup>(30)</sup> Ainda assim, é importante salientar que, num estudo maior, 33% das complicações tromboembólicas ocorreram durante a remissão, suportando a hipótese de uma tendência pró-coagulante da DII, independente da atividade da doença.<sup>(31)</sup>

Neste contexto, tanto o sistema arterial como o venoso podem ser envolvidos e, desde as primeiras evidências de uma relação significativa entre o tromboembolismo arterial cardíaco e a DII, numerosos estudos de caso têm reforçado esta associação noutras regiões anatómicas. Assim sendo, as complicações arteriais documentadas até hoje incluem: AVC isquêmico,<sup>(27,32,33)</sup> isquemia focal da substância branca,<sup>(34)</sup> acidente isquêmico transitório,<sup>(35)</sup> isquemia cardíaca,<sup>(36-38)</sup> isquemia mesentérica aguda,<sup>(35,39)</sup> doença vascular periférica<sup>(9)</sup> e polineuropatia (por coagulação regional de vasos).<sup>(34)</sup>

### 4.1. Mecanismos Patogénicos

A doença vascular envolve eventos patogénicos dentro da parede do vaso, incluindo aterotrombose e vasculite, bem como eventos no lúmen da vasculatura, associados a anormalidades da coagulação e função plaquetária.<sup>(40)</sup>

#### 4.1.1. Aterotrombose e vasculite

A base para a aterotrombose é a interação entre disfunção endotelial, inflamação e calcificação. A componente inflamatória sistémica da DII está diretamente associada a estes fatores, e vai promover a vários níveis a aterotrombose. Uma evidência disto é o acentuado

aumento da espessura da camada íntima-média das carótidas em pacientes com DII, sendo este um conhecido marcador de aterosclerose precoce.<sup>(41)</sup>

A disfunção endotelial é uma condição em que as várias funções hemostáticas do endotélio (desde o controlo do tónus vascular, o recrutamento de leucócitos, até à adesão plaquetária e formação do trombo) estão alteradas. Um estudo conduzido recentemente, demonstrou que a função endotelial está significativamente afetada, tanto na DC como na CU. Tendo em conta as diferenças existentes entre os dois subtipos de DII, a nível das citocinas envolvidas no processo inflamatório, esse estudo concluiu também que o estado inflamatório sistémico, independentemente dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, conduz por si só a uma alteração da função endotelial, tal como acontece noutras doenças inflamatórias crónicas.<sup>(42)</sup>

Este processo leva à existência de microvasos intestinais cronicamente inflamados nestes pacientes, demonstrando alterações significativas na sua fisiologia e função, quando comparados com indivíduos saudáveis. Os microvasos intestinais normais vasodilatam em resposta à acetilcolina, através de mecanismos dependentes do óxido nítrico.<sup>(43)</sup> Na parede intestinal afetada, vamos estar perante um endotélio alterado a vários níveis, que demonstra diminuição da resposta à acetilcolina e dependência excessiva da ciclooxigenase para manter o tónus vascular.<sup>(44)</sup> De facto, a microcirculação e o seu endotélio têm um papel central na iniciação e perpetuação do processo inflamatório. Encontra-se comprovado um importante papel do endotélio, tanto na imunidade anormal da mucosa, como na inflamação crónica desregulada característica da DII.<sup>(45)</sup> Alguns estudos realizados revelaram que a pobre cicatrização da mucosa, as ulcerações inflamatórias refratárias e as lesões intestinais dependem, em certa parte, da disfunção da microvasculatura.

#### Fatores de risco para a doença arterial

Três dos quatro estudos que analisaram os fatores de risco cardiovasculares tradicionais (Tabela 6) para a doença arterial coronária, em doentes com DII, reportaram redução significativa na sua prevalência e/ou diminuição considerável do Framingham Risk Score.<sup>(46,47)</sup> A justificação permanece desconhecida, mas os autores propõem que pode estar em parte relacionado com a idade mais precoce em que se inicia a doença arterial trombótica em doentes com DII, não permitindo uma influência significativa dos fatores de risco tradicionais em idades tão jovens.

Entre todos os fatores, é importante explorar a dislipidémia associada à DII. O grau de dislipidémia de um paciente ajuda, de um modo geral, a prever eventos cardiovasculares e correlaciona-se com a severidade dos mesmos. Partículas lipídicas, como a LDL, causam inflamação por vários mecanismos, como já foi referido.

Os estudos realizados sobre o perfil lipídico dos doentes com DII são muito heterogéneos e limitados. O consenso é que existem anormalidades no perfil lipídico destes doentes, mas ainda não é certo se variam com a atividade da doença, nem qual o mecanismo (malnutrição, má absorção intestinal ou inflamação sistémica), ou o padrão preciso da dislipidémia. Dois

dos estudos encontraram um perfil favorável à aterosclerose,<sup>(48,49)</sup> sendo as principais anormalidades encontradas nos doentes com DII um nível diminuído de HDL e um nível aumentado de LDL, em ambos os sexos.<sup>(49)</sup>

Tabela 6 - Fatores de risco tradicionais para a doença arterial coronária.

Fatores de risco tradicionais para a doença arterial coronária	
Hipertensão	Tabagismo
Diabetes <i>Mellitus</i>	Doença renal crônica
Obesidade	História familiar
Dislipidemia	

A hiperhomocisteinemia, não sendo um fator de risco tradicional para desenvolver doença arterial, tem um papel muito importante nos doentes com DII. A homocisteína é um aminoácido sulfurado formado a partir da metionina, cuja reciclagem em metionina ou em cisteína é um processo que requer concentrações adequadas das vitaminas B6 e B12, de folato e de betaína. A relação com a aterogênese deve-se à sua capacidade de aumentar o stress oxidativo e diminuir a disponibilidade de óxido nítrico, produzindo disfunção endotelial, que resulta por fim em formação de placas ateromatosas.

A elevação de homocisteína no plasma pode ser causada por fatores patológicos, fisiológicos, mas principalmente por fatores nutricionais e genéticos. É um fator de risco independente estabelecido para a trombose venosa e arterial, encontrado em cerca de 5% da população geral.<sup>(50)</sup> Esta condição é quatro vezes mais frequente em doentes com DII que na população geral.<sup>(51)</sup> Isto ocorre por várias razões. Primeiro, por deficiências nutricionais de vitaminas B6, B12 e folato, relacionadas com um consumo pobre ou má absorção. Segundo, as reservas intracelulares de folato podem estar comprometidas pelo uso de medicamentos que diminuem a sua absorção (como por exemplo a sulfassalazina) ou que inibem o seu metabolismo (como o metotrexato).<sup>(52)</sup> Terceiro, alguns fatores genéticos, como a mutação do gene da metileno tetrahidrofolato redutase (MTHFR), podem comprometer a atividade do folato e promover a hiperhomocisteinemia, ainda que tal associação seja controversa e apresente evidências contraditórias.<sup>(51)</sup> Finalmente, a deficiência de colina é possível numa condição em que há compromisso de micronutrientes, mas tem sido pouco explorada na DII.

A noção de que a hiperhomocisteinemia pode estar diretamente envolvida na patogênese da trombose arterial, em pacientes com DII, é suportada por duas observações. Após administração de metionina oral, os níveis séricos de homocisteína são mais elevados nos pacientes que tiveram eventos trombóticos arteriais comparativamente aos que não

apresentaram essa condição.<sup>(53)</sup> Além disso, a homocisteína foi encontrada na mucosa de pacientes com DII, e parece contribuir para o estado inflamatório do endotélio.<sup>(54)</sup>

#### 4.1.2. Anormalidades da coagulação e da função das plaquetas

Em condições de hemostase normal, a trombose é um evento complexo em que diversos mecanismos e fatores causais, herdados ou adquiridos, são implicados. Na DII, diversos fatores de risco adquiridos pró-trombóticos são observados, tal como descritos na Tabela 7.<sup>(13)</sup>

Apesar dos diversos relatos de anormalidades qualitativas e quantitativas nos parâmetros hemostáticos em doentes com DII (Tabela 8),<sup>(13)</sup> as razões para a maior ocorrência de tromboembolismo ainda não foram completamente esclarecidas, considerando-se um processo multifatorial.

Tabela 7 - Fatores pró-trombóticos adquiridos na doença inflamatória intestinal.

Fatores pró-trombóticos adquiridos na DII
Inflamação
Imobilização prolongada
Cirurgia
Depleção de fluidos
Terapia com esteróides
Cateteres venosos centrais
Hiperhomocisteinemia/deficiência de vitaminas
Tabaco
Contracetivos orais

#### Anormalidades das plaquetas

Encontra-se bem estabelecido atualmente que as plaquetas se comportam de forma aberrante nos doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa.<sup>(55)</sup> É detetado frequentemente, durante a fase ativa da DII, um aumento dos níveis circulantes, achado que se correlaciona com a severidade da doença e com a concentração sérica de  $\alpha$ 1-glicoproteína, um marcador de inflamação sistêmica.<sup>(13)</sup>

A razão para este aumento de plaquetas circulantes não se encontra bem definida, mas pensa-se que consiste numa resposta não específica à inflamação, semelhante à que ocorre noutras doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide ou o lúpus eritematoso sistêmico. Foi também proposta a existência de um distúrbio da trombopoiese, sugerido pelos níveis aumentados de trombopoietina e IL-6, dois fatores críticos envolvidos na maturação dos megacariócitos.<sup>(13)</sup>

Tabela 8 - Anormalidades dos parâmetros da hemostase observadas em pacientes com doença inflamatória intestinal.

<b>Anormalidades dos parâmetros da hemostase observadas em pacientes com DII</b>
<b>Anormalidades da Coagulação</b> ↑Fibrinogénio ↑Fatores V, VIII, IX ↑Fragmento 1+2, fibrinopeptídeo A e B, TAT ↓Fator XIII/subunidade a do fator XIII ↓Proteína C, proteína S, antitrombina III ↓TFPI
<b>Anormalidades das Plaquetas</b> ↑Número, ativação e agregação
<b>Anormalidades da Fibrinólise</b> ↓tPA ↑PAI, TAFI ↑D-dímero, FDP, FgDP
<b>Anormalidades Endoteliais</b> ↑Circulação de trombomodulina, EPCR e fator von Willebrand ↓Trombomodulina e EPCR tecidual
<b>Anormalidades Nutricionais</b> ↑Homocisteinemia, lipoproteína A ↓Vitamina B6
<b>Anormalidades Imunológicas</b> Anticorpos: antifosfolípido, anti-proteína S, anti-células endoteliais, anti-tPA

Independentemente da quantidade aumentada, as plaquetas em pacientes com DII apresentam um volume corpuscular médio mais pequeno e um aumento do conteúdo dos seus grânulos.

Foi demonstrado que, nesta patologia, as plaquetas circulam num estado ativo, o que é comprovado pela expressão na sua superfície de marcadores de ativação, como a P-selectina e GP53, e medição sérica do marcador da ativação plaquetária,  $\beta$ -tromboglobulina.<sup>(13)</sup> Uma maior agregação plaquetária foi também encontrada na vasculatura mesentérica, quando comparada com os grupos de controlo (doentes sem DII), sugerindo que a ativação ocorre maioritariamente a nível da microvasculatura intestinal inflamada.<sup>(56)</sup> Mais uma vez, estes dados são independentes da atividade da doença, sugerindo que a cronicidade do processo pode levar a uma ativação aprimorada das plaquetas, mesmo que a DII se encontre em remissão.

Dados recentes que corroboram estes achados, demonstram que a ativação aumentada parece ser, pelo menos em parte, mediada pelo ligando CD40-CD40L, um pró-inflamatório e imunoregulador potente. As evidências do envolvimento incluem expressão marcadamente aumentada da proteína CD40L pelas plaquetas dos pacientes com DII, bem como uma maior libertação do CD40L solúvel para o plasma, levando a um aumento de aproximadamente 15 vezes nos níveis plasmáticos. Há também níveis elevados de CD40L na mucosa, que parecem estar em proporção com o grau de inflamação.

Por fim, encontra-se frequentemente nesta doença inflamatória agregados de plaquetas e agregados de plaquetas-leucócitos. O aumento de expressão da P-selectina nas plaquetas ativadas permite a ligação com os leucócitos, que expressam constitutivamente a glicoproteína P-selectina 1 (PSGL-1), o principal ligando da P-selectina plaquetária. De facto, em cerca de metade dos doentes, ocorre agregação espontânea das plaquetas ou hipersensibilidade plaquetária com níveis baixos de agentes agregantes, o que parece ser também independente da atividade da doença.<sup>(56)</sup>

#### Alteração da coagulação

O estado pró-trombótico é definido como um aumento dos fatores de risco para trombose e/ou uma diminuição nos fatores anticoagulantes naturais. Na DII, níveis plasmáticos muito aumentados de diversos fatores de risco reconhecidos para a trombose, alguns dos quais considerados reagentes de fase aguda, têm sido consistentemente descritos, tais como um aumento dos níveis de fator V, VII e VIII, lipoproteína A e fibrinogénio. Ainda mais, uma diminuição nos fatores anticoagulantes naturais, como a antitrombina, proteína C, proteína S e TFPI, também foi descrito na DII (Tabela 8).

A condição pró-trombótica pode ser, pelo contrário, uma consequência da diminuição da atividade fibrinolítica. Uma redução nos ativadores da fibrinólise, como o tPA, e um aumento dos inibidores, como o PAI e TAFI, têm sido descritos na DII.<sup>(57)</sup>

Finalmente, outros mecanismos menos reconhecidos podem ser implicados no estado pró-trombótico da DII. O papel das micropartículas no campo das doenças vasculares tem vindo a ser explorado. Estas são vesículas da membrana celular, libertadas quando as células são ativadas ou durante a apoptose, em grande parte derivadas das plaquetas. Apresentam propriedade pró-coagulantes, principalmente como resultado da expressão de fator tecidual na sua superfície, e são implicadas nos processos inflamatórios e na modulação da função endotelial.<sup>(58)</sup> Tem-se demonstrado que estas micropartículas circulam em maior número durante a fase ativa da DII, sugerindo um potencial papel na tendência pró-coagulante.<sup>(59)</sup>

A hipercoagulabilidade encontra-se também diretamente relacionada com a DII. Esta consiste num desequilíbrio da cascata de coagulação na direção das forças pró-coagulantes, devido a uma ativação excessiva das enzimas da coagulação. Diversos estudos têm sido publicados descrevendo os marcadores de ativação da coagulação mais sensíveis, como fragmento 1+2 da protrombina (F1+2), TAT, fibrinopeptídeo A, e fibrinopeptídeo B, demonstrando achados compatíveis com ativação subclínica da coagulação na DII.<sup>(13)</sup> Evidência da ativação da coagulação sanguínea também é dada pela diminuição da concentração do fator XIII no plasma; de facto, níveis reduzidos de FXIII têm sido encontrados durante a fase ativa da DII, enquanto parecem estar inalterados na fase quiescente da doença.<sup>(13)</sup> Uma das potenciais causas para esta redução do fator XIIIa pode ser o consumo nos focos de trombose ou o turnover aumentado durante a inflamação ativa. Tem sido discutido se esta evidência da

ativação da coagulação é secundária à inflamação ou uma característica da DII, independente da atividade clínica.<sup>(60)</sup>

Outra prova, mais indireta, da ativação do sistema de coagulação na DII é a grande atividade fibrinolítica presente nestes doentes, demonstrada por níveis plasmáticos altos de produtos de degradação da fibrina, como os D-dímeros e FgDP.

### Fatores Genéticos

Existem diversos estudos sobre os principais fatores genéticos que predisõem à trombose.

O fator V de Leiden (FVL), a causa mais frequente de trombofilia hereditária, torna a forma ativa do fator V relativamente resistente à degradação pela proteína C ativada, resultando numa maior geração de trombina. A maioria dos dados publicados demonstra que não há diferença na prevalência do FVL, entre doentes com DII e controlos saudáveis,<sup>(13,61-63)</sup> e que a prevalência de FVL em doentes com DII e tromboembolismo prévio não parece ser diferente da encontrada nos doentes sem DII com tromboembolismo.<sup>(64)</sup>

A mutação G20210A é uma variação genética do gene da protrombina. Os indivíduos heterozigotos para esta mutação têm níveis de protrombina aproximadamente 30% mais altos que os controlos, e isto parece ser o responsável pelo seu efeito trombótico. Vários estudos realizados não demonstraram associação desta mutação com a DII.<sup>(64,65)</sup>

Polimorfismos da MTHFR, a enzima envolvida nas vias de re-metilação do metabolismo da homocisteína, tiveram resultados discordantes nos pacientes com DII, comparado com controlos.<sup>(13,64,66)</sup>

Outros estudos dedicados ao polimorfismo Val34Leu do fator XIII, protetor contra a trombose, não demonstraram diferença significativa na prevalência deste polimorfismo nos doentes com DII, comparativamente à população em geral.<sup>(67)</sup>

Em suma, podemos afirmar que os fatores genéticos por si só não explicam o grande risco de trombose na DC e CU.

## 5. Risco Cardiovascular na Doença Inflamatória Intestinal

Tal como descrito nos capítulos anteriores, a inflamação crônica sistêmica da doença inflamatória intestinal, e a doença vascular que dela deriva, são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de aterosclerose e desregulação do equilíbrio entre coagulação e fibrinólise. Como consequência, vamos ter um risco aumentado de doença cardiovascular, em doentes com DII.<sup>(68)</sup>

Existem diversos casos publicados de pacientes jovens, com DII severa, que desenvolveram EAM por trombose arterial coronária<sup>(37,38)</sup> e AVC isquêmico, por trombose cerebrovascular.<sup>(33,69-75)</sup> No entanto, e apesar das diversas pesquisas realizadas, ainda não se encontra definido com certeza o grau em que a DII modifica o risco de desenvolver eventos cardiovasculares. As evidências são contraditórias; ainda que alguns estudos tenham demonstrado um aumento do risco de AVC em pacientes com DII,<sup>(35,76)</sup> outros não mostraram nenhuma associação.<sup>(36,77)</sup> O mesmo se observa em relação ao risco de desenvolver EAM.<sup>(35,46,76)</sup>

Diversas metanálises tentaram encontrar uma associação entre DII e aumento da mortalidade por eventos cardiovasculares, sem sucesso.<sup>(78-81)</sup> O estudo conduzido por Bewtra et al.<sup>(82)</sup> observou que nem a DC nem a CU estavam associadas a um aumento da mortalidade cardiovascular. Ainda que este seja um bom indicador de doença, na medida em que não se encontra sujeito a viés, não inclui na sua análise todo o espectro de patologias cardiovasculares passíveis de estar envolvidas. Para além disso, com o aprimoramento das modalidades terapêuticas existentes, a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares tem vindo a diminuir em todo o mundo e, conseqüentemente, os estudos observacionais que se focam na associação entre DII e morte por eventos cardiovasculares não atingem significância estatística. Mais importante que determinar se os doentes morrem por eventos cardiovasculares, é estimar se existe uma tendência para desenvolver doença cardíaca isquêmica ou AVC, numa idade mais jovem.

Numa metanálise mais recente, Singh et al.<sup>(83)</sup> procurou entender melhor a associação entre DII e morbidade cardiovascular, fazendo uma revisão de estudos que investigaram a relação da DII com o desenvolvimento de AVC, EAM e doença tromboembólica arterial periférica extraintestinal. Foram também incluídos nesta análise o fenótipo da doença, sexo e diferenças de idade dos pacientes envolvidos.

### O sexo feminino é um fator determinante para o risco aumentado de eventos cardiovasculares

Foi encontrado um aumento de 18% no risco de desenvolver AVC e EAM em pacientes com DII. Este foi mais proeminente nas mulheres, sem aumento significativo nos homens.<sup>(83)</sup>

De um modo geral, os dois gêneros são influenciados de maneira diferente pelos fatores de risco tradicionais e não tradicionais; sabe-se que, apesar de apresentarem menor incidência de doença arterial coronária, as mulheres exibem taxas mais altas de isquemia miocárdica e de mortalidade por EAM, quando comparadas com homens, dentro da mesma faixa etária.<sup>(84)</sup>

A inflamação parece ter uma maior influência no desenvolvimento de EAM no sexo feminino, que no sexo masculino. A disfunção endotelial e microvascular resultante, em combinação com as diferenças hormonais, aparentam predispor as mulheres a eventos cardiovasculares.<sup>(84)</sup> Estas apresentam níveis mais elevados de proteína C reativa, e o risco relativo de sofrerem um EAM no futuro aumenta proporcionalmente com o aumento dos níveis circulantes dessa proteína, independentemente do risco oferecido pelos fatores de risco tradicionais.<sup>(84,85)</sup> O uso de contraceptivos orais pode ser considerado um fator pró-coagulante adicional, aumentando o risco de eventos trombóticos cardiovasculares em mulheres. No entanto, Andersohn et al.<sup>(77)</sup> não observou nenhuma diferença significativa com uso de contraceptivos orais, em pacientes com e sem AVC.

#### A idade jovem está associada a aumento do risco de desenvolver AVC, mas não EAM

Relativamente ao risco de desenvolver AVC, foi maior em adultos jovens que em indivíduos mais velhos, enquanto o risco de EAM se manteve estável entre grupos etários. Num estudo prospectivo recente, foi demonstrado que a mortalidade a longo prazo depois de um AVC, entre pacientes jovens (idade entre os 18 e 50 anos), é 4 vezes maior que o esperado.<sup>(86)</sup> Os pacientes jovens têm maior probabilidade de ter doença luminal extensa e penetrante, que requer mais ciclos de corticosteróides e, por vezes, medicação imunossupressora. Para além disso, apresentam recorrências mais frequentes.<sup>(87)</sup> Pelo contrário, os pacientes mais velhos apresentam doença menos severa. Estes conseguem habitualmente atingir a remissão e manter o controlo terapêutico com apenas mesalazina, e menos de 20% dos doentes necessitam de imunossupressores.<sup>(88,89)</sup> Como a severidade da inflamação modifica o risco de tromboembolismo arterial,<sup>(76)</sup> isto pode explicar a magnitude de aumento do risco de AVC observada nos indivíduos jovens com DII.

Como o envelhecimento predispõe por si só a uma maior influência dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, estes podem ultrapassar o risco oferecido pela doença inflamatória moderada, observada em indivíduos mais velhos com DII, tornando assim mais difícil comprovar o aumento de risco absoluto para desenvolver eventos cardiovasculares nestes pacientes.

#### A atividade da doença é um fator determinante para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares

Uma associação positiva entre a atividade da doença e os eventos cardiovasculares foi vista num estudo populacional de larga escala. Nesse estudo, Kristensen et al.<sup>(76)</sup> constatou que,

durante as exacerbações e períodos de atividade persistente da doença, o risco de AVC, EAM e morte cardiovascular é 49% a 150% maior que nos controles. Durante os períodos de remissão, o risco destes eventos não foi diferente da população de controlo.

#### O tratamento farmacológico da DII não parece influenciar o risco de AVC ou EAM

Os corticóides são muitas vezes usados para induzir e manter a remissão da DII. Devido aos seus efeitos secundários indesejados, os pacientes são encorajados a minimizar a exposição a este fármaco, mantendo a remissão com outros agentes. O excesso de glicocorticóides representa teoricamente um risco para eventos cardiovasculares, devido à ativação crónica, através do sistema simpático, do sistema renina-angiotensina-aldosterona, promovendo a retenção de líquidos. O estudo de Yarur et al.<sup>(46)</sup> demonstrou que o aumento do risco de doença arterial coronária em pacientes com DII é independente da exposição e da dosagem dos corticosteróides, corroborando outros estudos que também falharam em demonstrar esta associação.

Foi comprovado que o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), comercializado na forma de messalazina, diminui a morbidade e a progressão da DII. Existem alguns relatos de ligação entre este fármaco e bradicardia, pericardite, efusão pericárdica, miocardite e dor retroesternal, possivelmente relacionados com hipersensibilidade aos seus produtos de degradação. No entanto, Rungoe et al.<sup>(90)</sup> mostrou que os doentes tratados com 5-ASA tinham um risco menor de ter EAM que os não utilizadores.

A ligação entre EAM e terapia biológica também foi questionada, sem dados que a comprovem.

#### Os resultados dos estudos analisados são muito heterogéneos e apresentam algumas limitações

A DII, sendo uma patologia crónica, necessita de vigilância médica constante; isto pode resultar num maior número de diagnósticos de eventos cardiovasculares que, de outro modo, poderiam não ter sido relatados. Ainda que Rungoe et al.<sup>(90)</sup> tenha observado um risco de eventos cardiovasculares particularmente alto no primeiro ano após o diagnóstico de DII, este risco aumentado manteve-se na análise de enfartes agudos do miocárdio que ocorreram mais de 1 ano após o diagnóstico. Em revisão de um estudo populacional retrospectivo, com duração de 30 anos, Jess et al.<sup>(91)</sup> também notou que a mortalidade cardiovascular era maior no primeiro ano após o diagnóstico de DII, influência do acompanhamento médico constante, mas que o aumento do risco de mortalidade cardiovascular persistia com o aumento da duração da doença.

Outra lacuna dos estudos disponíveis sobre este tema é que a maioria reporta eventos pelos quais o paciente foi hospitalizado<sup>(92,93)</sup> e, deste modo, podem falhar na análise de

morbilidades que não requerem hospitalização, como a angina estável crônica ou acidente isquêmico transitório, subestimando o risco de morbidade cardiovascular.

Por fim, a maioria dos estudos desenvolvidos atualmente não têm em conta o nível de atividade da doença nem a medicação usada para suprimir a inflamação, fatores que podem, por diversos mecanismos, modificar por si só o risco de eventos cardiovasculares.

## 6. Abordagem ao doente

Não existem atualmente normas específicas para a prevenção e gestão de eventos vasculares em pacientes com DII.

### 6.1. Prevenção primária de eventos cardiovasculares

#### 6.1.1. Controlar a inflamação crónica sistémica

Atingir e manter a remissão da doença inflamatória intestinal é a principal meta da prevenção primária de eventos cardiovasculares nestes doentes. Controlar agressivamente as exacerbações da DII, através de terapêutica farmacológica, e realizar consultas periódicas de rotina, leva a melhores resultados a longo prazo. O controlo da inflamação ativa, quando presente, leva por sua vez a uma normalização, pelo menos parcial, da atividade das plaquetas e dos perfis dos fatores de coagulação alterados.

#### 6.1.2. Controlo dos fatores de risco

É importante fazer a pesquisa de fatores de risco cardiovascular nos pacientes com DII e, se presentes, aplicar terapias preventivas dirigidas aos fatores de risco, seguindo as recomendações de rotina para a população geral. Os hábitos tabágicos devem ser desencorajados e o uso de contraceptivos orais e terapias de substituição hormonal devem ser evitados, ou prescritos com cautela, ponderando os riscos e os benefícios.<sup>(94)</sup>

A dislipidémia requer uma especial atenção e, se presente, as estatinas parecem ser a terapia de eleição. Múltiplos estudos mostraram que este fármaco não só atua a nível da HMG-CoA redutase, como também leva a uma redução da inflamação e da aterotrombose, ao diminuir os níveis circulantes de PCR, reduzir as espécies reativas de oxigénio, reduzir a formação de trombos e inibir a proliferação de células musculares lisas.<sup>(95)</sup>

Se o valor de homocisteína no plasma for medido e estiver elevado, não existem dados contra a suplementação com folato e vitamina B12, numa tentativa de diminuir os níveis circulantes. Ainda não se comprovou que tal abordagem contribua para a redução do risco cardiovascular.

Por fim, como não existe evidência que apoie uma maior prevalência de trombofilias hereditárias na DII, parece prudente e económico fazer a pesquisa de defeitos da coagulação apenas a pacientes no contexto de um evento tromboembólico, ou se houver história familiar de eventos tromboembólicos.

Esta avaliação de fatores de risco cardiovasculares, apesar da sua grande importância, não faz parte da rotina de um especialista em DII. Um estudo realizado relatou que menos de 20% dos doentes com DII teve os fatores de risco cardiovasculares avaliados e documentados em

consulta de gastroenterologia, em contraste com quase todos terem sido submetidos a avaliação dos marcadores inflamatórios, ferro e vitamina D, indicando que o risco cardiovascular não é uma prioridade da agenda destes especialistas.<sup>(96)</sup> Apesar de se estabelecer que esta avaliação é responsabilidade do Médico de Família, se o risco de doença arterial se encontra aumentado como consequência direta da DII, deve ser parte integrante da rotina de avaliação das manifestações extraintestinais desta doença a pesquisa dos fatores de risco cardiovasculares associados.

### 6.1.3. Terapêutica farmacológica

Relativamente à terapêutica farmacológica para prevenção primária de eventos cardiovasculares, a Sociedade Europeia de Cardiologia e mais oito sociedades europeias consideram que o uso de antiagregantes plaquetários, nomeadamente o ácido acetilsalicílico (AAS), não devem ser recomendados devido ao aumento do risco de hemorragia grave.

## 6.2. Terapia para eventos trombóticos e prevenção secundária

Para pacientes com um evento vascular diagnosticado, a terapia preconizada para a população geral aplica-se aos doentes com DII, com as devidas precauções.

### 6.2.1. Trombólise

Na população geral, a trombólise é recomendada dentro de 4 horas e meia após o início do AVC isquémico, para pacientes criteriosamente selecionados. Também no caso de enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, faz parte da abordagem hospitalar realizar fibrinólise imediata, caso não seja possível aplicar a terapêutica de primeira linha (intervenção coronária percutânea), dentro do limite de tempo estabelecido.

Em ambos os casos, a terapêutica fibrinolítica tem como contraindicação absoluta a presença de hemorragia gastrointestinal no último mês, no caso do EAM, e nos últimos 21 dias, no caso do AVC. Assim sendo, os pacientes com DII ativa que sofrem um AVC isquémico ou EAM, ou os pacientes com DII e história de recaída da doença no mês anterior, não são candidatos apropriados à trombólise intravenosa, e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. Segundo as normas estabelecidas pela Sociedade Europeia de Cardiologia para tratamento do enfarte agudo do miocárdio em doentes com elevação do segmento ST, numa situação em que a trombólise não é eficaz ou é contraindicada, deve-se realizar intervenção percutânea coronária primária, ainda que não se respeite o intervalo de tempo recomendado entre o início dos sintomas e a realização deste procedimento.

Já no caso do AVC, a trombólise local intra-arterial com rtPA ou uroquinase parece ser uma opção terapêutica promissora e eficaz em pacientes com DII e AVC isquémico, que não

aumenta o risco de complicações hemorrágicas gastrointestinais, mesmo nos pacientes com doença intestinal ativa. De acordo com um estudo feito por Tabibian et al.,<sup>(97)</sup> a trombólise local, nas 6h após o início dos sintomas de AVC isquémico major, está associada a melhores resultados, tanto a nível sintomático quanto radiológico, sem um aumento significativo nos sangramentos intestinais, introduzindo uma nova estratégia terapêutica para os doentes com DII. Infelizmente, esta abordagem terapêutica não se encontra disponível em todos os hospitais com Unidade de AVC, em Portugal. Estes tratamentos requerem que o doente se encontre numa Unidade mais diferenciada, com acesso a Angiografia Cerebral e com intervencionistas qualificados, o que implica, na maioria das vezes, transferência para um hospital central em tempo útil.

### 6.2.2. Anticoagulação

Os anticoagulantes são também muito utilizados no contexto de acidentes cardiovasculares, tanto após AVC como após um EAM, maioritariamente para prevenção secundária. Estes parecem aumentar o risco de hemorragia gastrointestinal mas, no entanto, a DII e/ou hemorragia gastrointestinal ativa não são uma contra-indicação absoluta para a sua administração. Este risco tem de ser pesado contra o mau prognóstico associado à falha da anticoagulação, num doente que sofreu um evento tromboembólico agudo. Depois do evento agudo, a duração da anticoagulação depende de vários fatores, incluindo o risco significativo de recorrência do TE em doentes com DII.

Um evento isolado, associado a doença ativa, pode ser tratado adequadamente com anticoagulação durante 3 a 6 meses, nos doentes que atingem a remissão. Pelo contrário, um mau controlo da DII, eventos tromboembólicos recorrentes ou rastreio positivo para trombofilia, constituem indicações para anticoagulação a longo prazo. Não existem dados baseados na evidência que comprovem esta abordagem, e o senso comum deve sempre prevalecer.

### 6.2.3. Antiagregação plaquetária

Após um evento cardíaco agudo ou AVC, a American Heart Association recomenda que o tratamento com antiagregantes plaquetários seja iniciado tão cedo quanto possível, dependendo do contexto clínico. A segurança de administrar uma dose baixa de AAS, em doentes com DII, é incerta; os efeitos nocivos gastrointestinais relacionam-se tanto com a inibição da COX-1 plaquetária quanto com a da mucosa gastrointestinal, e o risco relativo de sangramento cresce à medida que as doses aumentam. O papel do AAS no desenvolvimento da doença de Crohn é controverso com evidências a favor<sup>(98)</sup> e contra.<sup>(99)</sup> Há controvérsia semelhante acerca do seu uso em doentes com DII no geral, mas relatos de que esteja associado a ativação da doença são escassos.<sup>(100)</sup> Num estudo controlado verificou-se que a

administração de 75mg de Aspirina® diariamente, durante 1 mês, não se relacionou com recaídas em nenhum dos 209 pacientes testados.

Como estudos mais prolongados não existem, os doentes com DII que se encontram em terapia antiagregante a longo prazo, com AAS, devem ser monitorizados para exacerbações da DII, principalmente durante a 1ª semana do tratamento.<sup>(100)</sup> Se este tratamento for tolerado sem aparente exacerbação da doença, pode-se continuar a terapia, com controlos periódicos. Dado o seu custo benefício e boa adesão terapêutica, o AAS continua a ser a primeira linha na maioria dos casos. Ainda assim, num doente com DII, que apresenta na maioria das vezes história de hemorragia intestinal prévia, será benéfico ponderar a utilização de antiagregantes com menos efeitos adversos associados. Assim sendo, o uso de clopidogrel ou trifusal isolados têm demonstrado uma menor incidência de eventos hemorrágicos gastrointestinais, com maior segurança para os doentes com DII, apresentando-se como boas alternativas terapêuticas.

## 7. Conclusão

Evidências científicas suportam que, a nível fisiopatológico, existe uma estreita relação entre inflamação crónica sistémica e doença vascular, por diversas vias que afetam a hemostase. Nas últimas décadas, relatos frequentes surgiram de eventos cardiovasculares em doentes jovens com DII, levantando a suspeita de existir uma correlação entre esta doença e o aumento independente do risco de desenvolver acidentes cerebrovasculares e cardiopatia isquémica. Deste modo, diversos estudos retrospectivos de larga escala foram desenvolvidos, numa tentativa de corroborar esta hipótese.

Após análise detalhada dos estudos realizados neste âmbito, concluiu-se que existe realmente um aumento, ainda que modesto, no risco de desenvolver cardiopatia isquémica e acidentes cerebrovasculares, particularmente em doentes com DII do sexo feminino e adultos jovens, que se encontram em fase de doença ativa. Este risco mostrou-se independente dos fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares, e não parece ser influenciado pela medicação utilizada no controlo da DII.

Numa abordagem aos doentes com DII, a nível de prevenção primária, controlar a inflamação ativa, induzindo e mantendo a remissão da doença por mais tempo, é o primeiro passo para diminuir o risco aumentado de eventos cardiovasculares. Do mesmo modo, os especialistas nesta área devem-se focar numa melhor pesquisa e abordagem aos fatores de risco convencionais, de maneira a minimizar o efeito cumulativo de fatores contribuintes para os eventos cardiovasculares.

Em relação ao tratamento de eventos trombóticos agudos e prevenção secundária dos mesmos, a componente hemorrágica da DII tem de ser tida em conta. A terapêutica fibrinolítica, muito usada em pacientes criteriosamente selecionados que sofreram um AVC ou EAM, tem de ser ponderada nestes doentes. Caso o doente se apresente com um evento cardiovascular agudo e relate hemorragia gastrointestinal no último mês, a trombólise local intra-arterial, no caso do AVC, e a intervenção percutânea coronária primária, no caso do EAM, devem ser a primeira linha de tratamento, numa tentativa de diminuir o risco de sangramento grave. Infelizmente, estes tratamentos não se encontram disponíveis em todos os hospitais portugueses, implicando muitas vezes a transferência dos doentes para unidades de saúde especializadas, dentro da janela terapêutica recomendada, levando a atraso na implementação do tratamento e eventual prejuízo dos resultados.

A anticoagulação, se necessária, não tem como contraindicação o risco aumentado de hemorragia dos pacientes, sendo que deve ser ponderado o risco benefício de implementar uma terapêutica a longo prazo com anticoagulantes, adequando a decisão ao contexto clínico de cada indivíduo.

A grande controvérsia recai sobre o uso de antiagregantes plaquetários a longo prazo, nomeadamente o ácido acetilsalicílico. A segurança ao administrar uma dose baixa de AAS a estes doentes é incerta, com evidências contraditórias que o relacionam com ativação da DII. Ainda assim, sabe-se que o AAS tem um efeito nocivo muito pronunciado a nível gastrointestinal, aumentando o risco relativo de sangramento. Dado o seu baixo custo e ótima adesão terapêutica, este continua a ser a primeira escolha da maioria dos profissionais de saúde. Ainda assim, num doente com DII e história de hemorragia gastrointestinal prévia, será benéfico ponderar a utilização de antiagregantes plaquetários que, ainda que apresentem um maior custo associado, têm um menor risco de hemorragia, sem efeitos deletérios a nível gastrointestinal. Neste contexto, o clopidogrel e o trifusal parecem boas alternativas, devendo esta decisão ser sempre discutida com o doente.

Espera-se que num futuro próximo venham a ser desenvolvidos estudos prospetivos de larga escala nesta área, de modo a esclarecer as verdadeiras implicações que a doença inflamatória intestinal tem no risco cardiovascular destes doentes. Importante também é saber em que medida esta doença inflamatória crónica deveria ser posta lado a lado com outras doenças presentemente implicadas no aumento do risco cardiovascular, como sendo a diabetes *mellitus* e a hipertensão arterial. No entanto, é primordial que os gastroenterologistas especializados nesta patologia, em coordenação com especialistas de outras áreas, tenham sempre presente nas consultas de acompanhamento, esta relação entre doença inflamatória intestinal, cardiopatia isquêmica e acidente vascular cerebral. A integração do doente numa equipa médica multidisciplinar deve ser realizada, quando necessário, de modo a oferecer o melhor tratamento e acompanhamento possível, enquanto se aguardam por mais dados nesta área.

## 8. Bibliografia

1. Vieira AI, Vieira AM, Madureira A, Pereira C, Trindade E, Van Assche G, et al. Doença Inflamatória Intestinal. Tópicos de relevância clínica 2008.
2. Azevedo LF, Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J, et al. Estimating the prevalence of inflammatory bowel disease in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(5):499-510.
3. Portela F, Peixe B, Monteiro E, Magro F, Cremers I, Deus J, et al. Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal 2007
4. Papa A, Scaldaferri F, Danese S, Guglielmo S, Roberto I, Bonizzi M, et al. Vascular involvement in inflammatory bowel disease: pathogenesis and clinical aspects. *Dig Dis.* 2008;26(2):149-55.
5. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;347(6):417-29.
6. Koutroubakis IE, Sfiridaki A, Tsiolakidou G, Theodoropoulou A, Livadiotaki A, Paspatis G, et al. Genetic risk factors in patients with inflammatory bowel disease and vascular complications: case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):410-5.
7. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut.* 2004;53(4):542-8.
8. Grip O, Svensson PJ, Lindgren S. Inflammatory bowel disease promotes venous thrombosis earlier in life. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(6):619-23.
9. Levy PJ, Tabares AH, Olin JW. Lower extremity arterial occlusions in young patients with Crohn's colitis and premature atherosclerosis: report of six cases. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(3):494-7.
10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
11. Saúde DGd. Portugal - Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números. Setembro de 2013.
12. Gimbrone MA, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;902:230-9; discussion 9-40.
13. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(1):174-86.
14. 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; quiz e30.
15. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol.* 2006;12(38):6102-8.

16. Friedman S, Blumberg R. Inflammatory bowel disease. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, editors. New York: MacGraw Hill; 2012.
17. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Educational level and occupation as risk factors for inflammatory bowel diseases: A nationwide study based on hospitalizations in Sweden. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(4):608-15.
18. Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2117-25.
19. Bengtson MB, Solberg IC, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH, et al. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(5):847-55.
20. van der Heide F, Dijkstra A, Weersma RK, Albersnagel FA, van der Logt EM, Faber KN, et al. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1199-207.
21. Maunder RG, Levenstein S. The role of stress in the development and clinical course of inflammatory bowel disease: epidemiological evidence. *Curr Mol Med*. 2008;8(4):247-52.
22. Gradel KO, Nielsen HL, Schönheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009;137(2):495-501.
23. Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *Eur Heart J*. 2014;35(7):426-30.
24. (WGO) WGO. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Inflammatory Bowel Disease: a global perspective. Germany: World Gastroenterology Organisation (WGO); 2009.
25. Agrawal D, Rukkannagari S, Kethu S. Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2007;53(3):233-48.
26. Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2010;42(2):97-114.
27. Barclay AR, Keightley JM, Horrocks I, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. Cerebral thromboembolic events in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(4):677-83.
28. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, de Franchis R, Vecchi M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(9):2036-41.
29. Oldenburg B, Fijnheer R, van der Griend R, vanBerge-Henegouwen GP, Koningsberger JC. Homocysteine in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications? *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2825-30.
30. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):97-101.

31. Wong T, Nightingale J, Winter M, Muller AF. Spontaneous venous thrombosis in inflammatory bowel disease: relevance of factor V Leiden and the prothrombin gene mutation. *J Thromb Haemost.* 2003;1(6):1326-8.
32. Calderón R, Cruz-Correa MR, Torres EA. Cerebral thrombosis associated with active Crohn's disease. *P R Health Sci J.* 1998;17(3):293-5.
33. Joshi D, Dickel T, Aga R, Smith-Laing G. Stroke in inflammatory bowel disease: a report of two cases and review of the literature. *Thromb J.* 2008;6:2.
34. Levine JB, Lukawski-Trubish D. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995;24(3):633-46.
35. 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):1445-51.
36. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The incidence of arterial thromboembolic diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(1):41-5.
37. Efremidis M, Prappa E, Kardaras F. Acute myocardial infarction in a young patient during an exacerbation of ulcerative colitis. *Int J Cardiol.* 1999;70(2):211-2.
38. Mutlu B, Ermeydan CM, Enç F, Fotbolcu H, Demirkol O, Bayrak F, et al. Acute myocardial infarction in a young woman with severe ulcerative colitis. *Int J Cardiol.* 2002;83(2):183-5.
39. Irving PM, Alstead EM, Greaves RR, Feakins RM, Pollok RC, Rampton DS. Acute mesenteric infarction: an important cause of abdominal pain in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(12):1429-32.
40. Yoshida H, Granger DN. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(8):1245-55.
41. Papa A, Santoliquido A, Danese S, Covino M, Di Campli C, Urgesi R, et al. Increased carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(9):839-46.
42. Principi M, Mastrodonato M, Scicchitano P, Gesualdo M, Sassara M, Guida P, et al. Endothelial function and cardiovascular risk in active inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2013;7(10):e427-33.
43. Hatoum OA, Miura H, Binion DG. The vascular contribution in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(5):H1791-6.
44. Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF, Gutterman DD. Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: Loss of nitric oxide-mediated vasodilation. *Gastroenterology.* 2003;125(1):58-69.
45. Hatoum OA, Binion DG. The vasculature and inflammatory bowel disease: contribution to pathogenesis and clinical pathology. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(3):304-13.
46. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):741-7.

47. Sappati Biyyani RS, Fahmy NM, Baum E, Nelson KM, King JF. Inflammatory bowel disease and coronary artery disease. *Indian J Gastroenterol.* 2009;28(1):28-30.
48. Ripollés Piquer B, Nazih H, Bourreille A, Segain JP, Huvelin JM, Galmiche JP, et al. Altered lipid, apolipoprotein, and lipoprotein profiles in inflammatory bowel disease: consequences on the cholesterol efflux capacity of serum using Fu5AH cell system. *Metabolism.* 2006;55(7):980-8.
49. Sappati Biyyani RS, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Lipidol.* 2010;4(6):478-82.
50. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III15-9.
51. Oussalah A, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(10):1173-84.
52. Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(6):266-72.
53. Oldenburg B, Van Tuyl BA, van der Griend R, Fijnheer R, van Berge Henegouwen GP. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. *Dig Dis Sci.* 2005;50(2):235-40.
54. Danese S, Sgambato A, Papa A, Scaldaferrì F, Pola R, Sans M, et al. Homocysteine triggers mucosal microvascular activation in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(4):886-95.
55. Danese S, Motte Cd CeL, Fiocchi C. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):938-45.
56. P Tan V, Chung A, P Yan B, R Gibson P. Venous and arterial disease in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2013.
57. Gris JC, Schved JF, Raffanel C, Dubois A, Aguilar-Martinez P, Arnaud A, et al. Impaired fibrinolytic capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost.* 1990;63(3):472-5.
58. Diamant M, Tushuizen ME, Sturk A, Nieuwland R. Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? *Eur J Clin Invest.* 2004;34(6):392-401.
59. Andoh A, Tsujikawa T, Hata K, Araki Y, Kitoh K, Sasaki M, et al. Elevated circulating platelet-derived microparticles in patients with active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(9):2042-8.
60. van Bodegraven AA, Schoorl M, Linskens RK, Bartels PC, Tuynman HA. Persistent activation of coagulation and fibrinolysis after treatment of active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(4):413-8.
61. Turri D, Rosselli M, Simioni P, Tormene D, Grimaudo S, Martorana G, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene mutation in inflammatory bowel disease in a Mediterranean area. *Dig Liver Dis.* 2001;33(7):559-62.

62. Vecchi M, Sacchi E, Saibeni S, Meucci G, Tagliabue L, Duca F, et al. Inflammatory bowel diseases are not associated with major hereditary conditions predisposing to thrombosis. *Dig Dis Sci.* 2000;45(7):1465-9.
63. Papa A, De Stefano V, Gasbarrini A, Chiusolo P, Cianci R, Casorelli I, et al. Prevalence of factor V Leiden and the G20210A prothrombin-gene mutation in inflammatory bowel disease. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2000;11(5):499-503.
64. Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1247-51.
65. Mahmood A, Needham J, Prosser J, Mainwaring J, Trebble T, Mahy G, et al. Prevalence of hyperhomocysteinaemia, activated protein C resistance and prothrombin gene mutation in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(7):739-44.
66. Yilmaz S, Bayan K, Tüzün Y, Batun S, Altıntaş A. A comprehensive analysis of 12 thrombophilic mutations and related parameters in patients with inflammatory bowel disease: data from Turkey. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;22(3):205-12.
67. Scaldaferrri F, Lancellotti S, Pizzoferrato M, De Cristofaro R. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation. *World J Gastroenterol.* 2011;17(5):594-608.
68. Haapamäki J, Roine RP, Turunen U, Färkkilä MA, Arkkila PE. Increased risk for coronary heart disease, asthma, and connective tissue diseases in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(1):41-7.
69. Ogawa E, Sakakibara R, Yoshimatsu Y, Suzuki Y, Mouri T, Tateno F, et al. Crohn's disease and stroke in a young adult. *Intern Med.* 2011;50(20):2407-8.
70. Freilinger T, Riedel E, Holtmannspötter M, Dichgans M, Peters N. Ischemic stroke and peripheral arterial thromboembolism in a patient with Crohn's disease: a case presentation. *J Neurol Sci.* 2008;266(1-2):177-9.
71. Richard S, Mione G, Perrin J, Toussaint-Hacquard M, Lacour JC, Ducrocq X. Internal carotid thrombus in patients with inflammatory bowel disease: two cases. *World J Gastroenterol.* 2013;19(5):773-5.
72. Casella G, Cortelezzi CC, Marialuisa D, Cariddi Lucia P, Elena Pinuccia V, Baldini V, et al. Cerebral arterial thrombosis in ulcerative colitis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2013;2013:679147.
73. Houissa F, Salem M, Bouzaidi S, Rejeb MB, Mekki H, Debbeche R, et al. Cerebral thrombosis in inflammatory bowel disease: a report of four cases. *J Crohns Colitis.* 2011;5(3):249-52.
74. Jorens PG, Hermans CR, Haber I, Kockx MM, Vermeylen J, Parizel GA. Acquired protein C and S deficiency, inflammatory bowel disease and cerebral arterial thrombosis. *Blut.* 1990;61(5):307-10.
75. Schneiderman JH, Sharpe JA, Sutton DM. Cerebral and retinal vascular complications of inflammatory bowel disease. *Ann Neurol.* 1979;5(4):331-7.

76. 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.
77. Andersohn F, Waring M, Garbe E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: a population-based nested case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(8):1387-92.
78. Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):662-7.
79. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(2):347-53.
80. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TI. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):609-17.
81. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*. 2013.
82. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(3):599-613.
83. Singh S, Singh H, Loftus 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):382-93.e1: quiz e22.
84. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(17):1561-75.
85. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*. 2006;145(1):21-9.
86. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, Schoonderwaldt HC, Dorresteyn LD, van Dijk EJ, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*. 2013;309(11):1136-44.
87. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):371-83.
88. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423-32.
89. Katz S, Pardi DS. Inflammatory bowel disease of the elderly: frequently asked questions (FAQs). *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1889-97.

90. 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(5):689-94.
91. Jess T, Frisch M, Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):43-8.
92. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One*. 2012;7(3):e33442.
93. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol*. 2012;12:41.
94. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Oresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4(5):493-510.
95. Gandhi S, Narula N, Marshall JK, Farkouh M. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk of coronary artery disease? *Am J Med*. 2012;125(10):956-62.
96. Chung A, Mahindra P, Garg M, Gibson P. Failure to assess cardiovascular risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011
97. Tabibian JH, Roth BE. Local thrombolysis: a newer approach to treating inflammatory bowel disease-related thromboembolism. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(5):391-8.
98. Chan SS, Luben R, Bergmann MM, Boeing H, Olsen A, Tjønneland A, et al. Aspirin in the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(6):649-55.
99. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):350-9.
100. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(10):963-70.