



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Marcello Imbrizi Rabello

Prevalência e fatores de riscos associados a eventos tromboembólicos em
pacientes hospitalizados por atividade ou complicação das Doenças
Inflamatórias Intestinais.

CAMPINAS
2018

Marcello Imbrizi Rabello

Prevalência e fatores de riscos associados a eventos tromboembólicos em pacientes hospitalizados por atividade ou complicação das Doenças Inflamatórias Intestinais.

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências na Área de Clínica Médica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Jazon Romilson de Souza Almeida

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO ALUNO MARCELLO IMBRIZI RABELLO, E ORIENTADO PELO PROF. DR. JAZON ROMILSON DE SOUZA ALMEIDA.

CAMPINAS
2018

Agência(s) de fomento e no(s) de processo(s): Não se aplica.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5397-0084>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

R112p Rabello, Marcello Imbrizi, 1987-
Prevalência e fatores de risco associados a eventos tromboembólicos em pacientes hospitalizados por atividade ou complicação das doenças inflamatórias intestinais / Marcello Imbrizi Rabello. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Jazon Romilson de Souza Almeida.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de Crohn. 2. Retocolite ulcerativa. 3. Tromboembolismo. 4. Prevenção de doenças. 5. Albumina sérica. I. Almeida, Jazon Romilson de Souza, 1957-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Prevalence and risk factors associated with thromboembolic events in patients hospitalized for the activity or complication of inflammatory bowel diseases **Palavras-chave em inglês:**

Crohn's Disease

Ulcerative Colitis

Thromboembolism

Disease prevention

Serum albumin

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Jazon Romilson de Souza Almeida [Orientador]

Cláudio Saddy Rodrigues Coy

Roberto Luiz Kaiser Junior

Data de defesa: 29-11-2018

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

MARCELLO IMBRIZI RABELLO

ORIENTADOR: JAZON ROMILSON DE SOUZA ALMEIDA

MEMBROS:

1. PROF. DR. JAZON ROMILSON DE SOUZA ALMEIDA

2. PROF. DR. CLAUDIO SADDY RODRIGUES COY

3. PROF. DR. ROBERTO LUIZ KAISER JUNIOR

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 29/11/2018

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Carlos Alberto Mesquita Rabello e Rosilene Imbrizi Rabello, por
me ensinaram
a seguir em frente em busca dos meus sonhos.

A minha esposa, Mariana Pereira Morales Rabello, que me acompanhou, me
incentivou
e que fez todo o trabalho se tornar mais leve.

A Deus, por me abençoar e me guiar.

*“Conheça todas as teorias, domine todas
as técnicas, mas ao tocar uma alma humana,
seja somente outra alma humana”*

(Carl Jung)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à professora Dra. Virgínia Lúcia Ribeiro Cabral, que foi incansável em me ensinar e me ajudar na formação como médico e nos meus conhecimentos sobre as doenças intestinais. Ao carinho, paciência e cuidado que teve em cada dúvida e correção. Mais do que isso, me mostrou que a ética, a ciência e o cuidado podem e devem andar sempre juntos na Medicina.

Aos professores Dr. Jazon Romilson de Souza Almeida e Dr. Ciro Garcia Montes, por me darem a oportunidade de aumentar meus conhecimentos em todas as áreas do aparelho digestivo e por confiarem em mim, deixando as portas do Gastrocentro sempre abertas.

A amiga Daniela Oliveira Magro, um exemplo de pesquisadora, que me mostrou que todos são capazes, basta querer. Agradeço por todo o carinho, pela muita paciência, e pelo orgulho que sentiu em cada pequena conquista deste projeto. Agradeço pelo trabalho estatístico realizado lado a lado durante toda a pesquisa.

A Cleide Moreira Silva, pela análise estatística e pelas inúmeras vezes que me atendeu com atenção e paciência nas diversas dúvidas que tive nos anos de pesquisa.

A professora Dra. Sônia Letícia Lorena, que com enorme carinho, abriu as portas do Ambulatório de Diarreias da Gastroenterologia Clínica da Unicamp para que o trabalho pudesse ser realizado.

Ao serviço de Proctologia da Unicamp, por me receber no ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais e permitir o uso dos prontuários médicos de seus pacientes.

Ao amigo Paulo Gustavo Kotze, pela orientação no desenho do estudo, no incentivo à exposição dos resultados e na tradução do texto.

Aos amigos Marlone Cunha Silva e Tirzah de Mendonça Lopes Secundo, que me auxiliaram na pesquisa dos prontuários e que, principalmente, tornaram toda a pesquisa leve e alegre.

Aos amigos Simone Lopes, Natalie Mareco Cavalcante e Fábio Rmalho, que foram meus fiéis companheiros desde o início deste projeto e acompanharam com orgulho o passo a passo de minha formação.

A formação deste mestrado abrangeu a expansão de conhecimentos nas doenças intestinais e por isso agradeço aos profissionais do Gastrocentro, em especial os médicos e equipe de enfermagem do serviço de endoscopia, a enfermeira Marina Oliveira e a professora Dra. Rita Carvalho do serviço de patologia.

Aos meus irmãos Roberta, Junior e Karol, à Dete e à minha enorme família, de onde eu recarrego todas as minhas energias e enxergo os mais sinceros olhares orgulhosos.

RESUMO

Introdução:

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são enfermidades crônicas caracterizadas por inflamação do trato gastrointestinal e aproximadamente metade dos pacientes pode apresentar manifestações sistêmicas, dentre elas a trombose. O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência de eventos tromboembólicos (ETE) em pacientes com DII hospitalizados e pesquisar fatores de risco para sua ocorrência.

Métodos:

Trata-se de estudo retrospectivo unicêntrico longitudinal realizado em uma unidade de referência brasileira em DII, no período entre 2004 e 2014. Foram incluídos pacientes hospitalizados por mais de 48 horas por DII e, que não utilizaram profilaxia para prevenir ETE durante a internação. Os pacientes foram alocados em dois grupos: aqueles com ETE até 30 dias antes ou durante a internação (grupo ETE) e pacientes sem ETE (grupo controle). As características clínicas e laboratoriais dos pacientes foram analisadas.

Resultados:

Foram avaliados 53 pacientes, 69,8% com Doença de Crohn (DC) e 30,2% com Retocolite Ulcerativa (RCU). A prevalência de ETE, 30 dias antes ou durante a hospitalização, foi de 15,1%, 10,8% na DC e 25% na UC. No grupo ETE, a mediana da albumina sérica foi 2,05 (1,47-2,62) e no grupo controle 3,40 (2,72-3,90). Pacientes que apresentaram níveis de albumina menores ou iguais a 2,95g/dL (43,18%) tiveram maior risco de desenvolver ETE (RR 1,72; IC95%: 1,17-2,53) ($p < 0,001$).

Conclusões:

Em pacientes com ETE, os níveis de albumina foram significativamente menores. Hipoalbuminemia foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento de ETE nesta população.

Palavras-chaves: Doença de Crohn. Retocolite Ulcerativa. Tromboembolismo. Profilaxia tromboembólica. Albumina sérica.

ABSTRACT

Background:

Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic diseases characterized by inflammation of the gastrointestinal tract and approximately half of the patients may present with systemic manifestations, including thrombosis. The objective of this study was to identify the prevalence of thromboembolic events (TEE) in inpatients with IBD and to investigate risk factors for their occurrence.

Methods:

This was a retrospective single-center longitudinal study from a Brazilian IBD referral unit between 2004 and 2014. Patients hospitalized for more than 48 hours, due to active IBD and who did not use prophylaxis for TEE during hospitalization were included. Patients were allocated in two groups: those with TEE up to 30 days or during the hospitalization (TEE-group) and patients without TEE (control-group). Clinical and laboratorial characteristics of the patients were analyzed.

Results:

53 patients were evaluated, 69,8% with Crohn's disease (CD) and 30,2% with ulcerative colitis (UC). The prevalence of TEE, 30 days before or during hospitalization, was 15.1%, 10.8% in CD and 25% in UC. In the TEE group, median of serum albumin was 2.05 (1.47-2.62) and 3.40 (2.72-3.90) in the control group. Patients who had albumin levels less than or equal to 2.95g/dL (43.18%) had a higher risk of developing TEE (RR 1.72; 95% CI: 1.17-2.53) ($p < 0.001$).

Conclusions:

In patients with TEE, albumin levels were significantly lower. Hypoalbuminemia was considered a risk factor for the development of TEE in this population.

Key words: Crohn's Disease. Ulcerative Colitis. Thromboembolism. Thromboembolic prophylaxis. Serum albumin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:

Vias Intrínseca e Extrínseca para o desencadeamento da coagulação sanguínea.

Figura 2:

Representação do sistema fibrinolítico

Figura 3:

Fluxograma de pacientes.

Figura 4:

Frequência de locais acometidos pelos ETE nos pacientes estudados.

Figura 5:

Comparação do IMC entre pacientes com e sem ETE.

Figura 6:

Comparação entre os níveis séricos de albumina nos grupos que apresentaram e não apresentaram ETE.

Figura 7:

Curva ROC – *Receiver Operating Characteristics* – para albumina sérica como marcador de risco para ETE.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1:

Principais Manifestações Extraintestinais das DII.

Quadro 2:

Anormalidades na coagulação, na anticoagulação e na fibrinólise na DII.

Tabela 1:

Relação entre a presença de ETE e as características gerais dos pacientes estudados.

Tabela 2:

Relação entre a presença de ETE e as características clínicas e laboratoriais de pacientes estudados.

Tabela 4:

Coefficientes de correlação entre ETE e PCR; albumina; pré-albumina; plaquetas; IMC; tempo de doença; tempo de internação hospitalar; uso de anti-TNF; tempo de doença prévio ao anti-TNF.

Tabela 4:

Relação entre os níveis séricos da albumina e as características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC: *Acidente vascular cerebral*

AUROC: *Área sob a curva ROC*

AT: *Anti-trombina*

DC: *Doença de Crohn*

DII: *Doenças Inflamatórias Intestinais*

dL: *Decilitros*

DP: *Desvio padrão*

ETE: *Eventos tromboembólicos*

EUA: *Estados Unidos da América*

FDP: *Produtos da degradação da fibrina*

FgDP: *Produtos da degradação do fibrinogênio*

g: *Gramas*

IC: *Intervalo de confiança*

IL: *Interleucina*

IQR: *Intervalo interquartil*

IMC: *Índice de Massa Corporal*

kDa: *Quilodowtons*

MEI: *Manifestações extraintestinais*

MMII: *Membros Inferiores*

PAI-1: *Plasminogênio 1*

PAI-2: *Plasminogênio 2*

PCR: *Proteína C Reativa*

RCU: *Retocolite Ulcerativa*

ROC: *Receiver operating characteristic*

RR: *Risco relativo*

TAFI: *Inibidor da Fibrinólise Ativado por Trombina*

TC: *Tomografia computadorizada*

TEP: *Tromboembolismo pulmonar*

TFPI: *Inibidor plasmático da coagulação*

TGI: *Trato gastrointestinal*

TNF: *Fator de Necrose Tumoral*

tPA: *Ativador do plasminogênio tecidual*

TVP: *Trombose venosa profunda*

UNICAMP: *Universidade Estadual de Campinas*

uPA: *Uroquinase ativadora de plasminogênio*

VHS: *Velocidade de hemossedimentação*

VR: *Valor de referência*

SUMÁRIO

1. Introdução	14
1.1. Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa: definição e diagnóstico	15
1.2. As manifestações extraintestinais	15
1.3. DII e os eventos tromboembólicos	16
1.3.1. Patogênese	17
1.3.1.1. Fatores genéticos	18
1.3.1.2. Fatores de risco adquiridos	18
1.3.1.3. DII e Sistema de Coagulação	19
1.3.1.4. O Sistema Fibrinolítico	19
1.3.1.5. Alterações Endoteliais	20
1.3.1.6. Anormalidades Plaquetárias	21
1.3.1.7. Circulação de micropartículas	21
1.3.1.8. O papel da inflamação	22
1.4. Manifestações clínicas e investigação diagnóstica dos ETE nas DII	22
1.5. A indicação da anticoagulação profilática nas DII e a terapia após um ETE	23
2. Justificativa	25
3. Objetivos	26
4. Metodologia	27
4.1. Pesquisa de pacientes	27
4.2. Critérios de inclusão e exclusão	27
4.3. Definição dos grupos	28
4.4. Investigação e definição de ETE	28
4.5. Variáveis analisadas	28
4.6. Análises estatísticas	30
4.7. Aspectos éticos	31
5. Resultados	32
6. Discussão	39
7. Conclusão	43
8. Referências Bibliográficas	44
9. Anexos	50

1. Introdução

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), representadas principalmente pela Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC), são doenças de acometimento sistêmico e se caracterizam particularmente pela inflamação crônica do trato gastrointestinal. Ocorrem em qualquer idade, mas têm maior incidência na faixa etária entre 20 e 40 anos, sendo a primeira década mais comum à DC e a segunda à RCU. Suas patogêneses não estão completamente esclarecidas, mas acredita-se que resultem de uma interação entre fatores genéticos e ambientais, favorecendo uma resposta imune descontrolada à microbiota intestinal, ocasionando assim o dano tecidual.^{1,2,3,4}

As DII estão presentes em todo o mundo, mas sua distribuição não é homogênea. A incidência e a prevalência destas doenças parecem acompanhar a urbanização e o desenvolvimento socioeconômico. Atualmente os países da América do Norte e da Europa Ocidental (em especial, da região norte) apresentam os maiores índices de prevalência. Nestas regiões a alimentação, higiene, redução da exposição solar, maior consumo de antibióticos, dentre outros fatores, parecem ser capazes de induzir a uma modificação da flora bacteriana, o que seria um estímulo ao desenvolvimento das DII ao passar dos anos. Observa-se ainda, aumento nos diagnósticos de DII nos indivíduos oriundos de áreas de baixa incidência destas doenças ao migrarem para locais de maior urbanização, demonstrando que o estímulo ambiental é fator adicional ao desenvolvimento das DII.^{5,6,7}

Os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística demonstram uma acentuada urbanização da população brasileira nas últimas décadas, partindo de 44,67% na década de 1960 e atingindo 84,36% em 2010, sendo a região sudeste a mais urbanizada (92,95%) e a região nordeste com menor taxa de urbanização (71,76%). As modificações proporcionadas pela urbanização como melhoria da higiene e alteração da dieta podem ter contribuído para o aumento do número de casos de DII no país. Ainda não existem estudos epidemiológicos abrangentes sobre a prevalência das DII no Brasil, mas recentemente uma pesquisa da Associação Brasileira de Retocolite e Doença de Crohn (2017), embora tenha sido realizada por procura passiva dos próprios pacientes (self-selection), demonstrou maior prevalência

das DII na região sudeste (58%), seguida pelas regiões sul (22%), nordeste (12%), centro-oeste (6%) e norte (3%).^{8,9,10}

A avaliação da influência da raça nos índices de prevalência das DII é dificultosa no Brasil, devido a alta taxa de miscigenação racial. As publicações atuais não demonstram diferenças nas frequências destas doenças, considerando a declaração de raça ou a ancestralidade.^{10,11}

1.1 Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa: definição e diagnóstico.

A DC se caracteriza pelo acometimento mais frequentemente descontínuo do trato gastrointestinal (TGI), podendo atingir toda a via digestiva. O processo inflamatório que é transmural, em sua maioria, se caracteriza pelo comprometimento de todas as camadas da parede do órgão doente, da mucosa até a serosa. A doença promove o aparecimento de úlceras profundas e, até mesmo, de trajetos fistulosos, comunicando o intestino com estruturas vizinhas ou com o meio exterior e, ainda, formando abscessos. O processo de cicatrização pode gerar deformidades e levar a diferentes graus de estenoses.²

A RCU causa inflamação contínua da mucosa afetando o reto e, de forma variável, o cólon. Um acometimento do íleo terminal pode ocorrer nos casos de pancolite, decorrente do refluxo inflamatório aos cinco centímetros finais do intestino delgado, aproximadamente. O processo inflamatório tem como particularidade ser restrito à mucosa, não invadindo as camadas profundas da parede intestinal doente, exceto em casos especiais como no megacólon tóxico.³

1.2 As Manifestações Extraintestinais (MEI).

A reação inflamatória nas DII promoverá complicações sistêmicas em aproximadamente 50% dos pacientes e, a este fenômeno, denominamos Manifestações Extraintestinais (MEI) (quadro 1). Elas podem se revelar clinicamente até mesmo antes da própria doença intestinal. Tais manifestações afetam negativamente a qualidade de vida, como as artralguas e artrites e, algumas podem apresentar prognóstico reservado, como a espondilite anquilosante e os eventos tromboembólicos (ETE).¹²

Indivíduos que apresentam MEI têm maior propensão a desenvolver outra ao passar dos anos. De modo geral, as MEI ocorrem mais comumente na DC (especialmente na localização colônica) que na RCU. Algumas MEI têm maior prevalência em determinado sexo, como a irite e uveíte, mais comuns às mulheres e a espondilite anquilosante e a colangite esclerosante primária, no sexo masculino.^{12,13}

Quadro 1: Principais Manifestações Extraintestinais das DII	
Sistema Acometido	Manifestações
Ossos	<i>Osteopenia</i> <i>Osteoporose</i>
Olhos	<i>Uveíte</i> <i>Episclerite</i>
Nariz e boca	<i>Úlcera</i> <i>Pseudopólipo</i> <i>DC metastática</i>
Pele	<i>Eritema nodoso</i> <i>Pioderma gangrenoso</i> <i>Hidroadenite supurativa</i> <i>Síndrome de Sweet</i>
Fígado, pâncreas e via biliar	<i>Colangite esclerosante primária</i> <i>Hepatite autoimune</i> <i>Cirrose biliar primária</i> <i>Esteato-hepatite não alcoólica</i> <i>Trombose portal</i> <i>Pancreatite aguda e crônica</i>
Sistema Nervoso	<i>Neuropatia periférica</i> <i>Acidente vasculare cerebrai</i> <i>Desmielinização</i>
Pulmões	<i>Inflamação/Estenose de vias aéreas</i> <i>Doença pulmonar obstrutiva</i> <i>Bronquiolite granulomatosa</i>
Urogenital	<i>Nefrolitíase</i> <i>Amiloidose renal</i> <i>Nefrite granulomatosa</i>
Coagulopatias	<i>Trombose venosa</i> <i>Trombose arterial</i> <i>Tromboembolismo</i>

Adaptado de Harbord, et al. 2010.¹²

1.3 DII e os Eventos Tromboembólicos

A relação entre DII e Eventos Tromboembólicos (ETE) foi primeiramente descrita em 1936 em um estudo envolvendo mais de 1000 pacientes com DII acompanhados pela Mayo Clinic (EUA), no qual se observou uma prevalência de 1,2% de ETE. Desde então, vários estudos têm demonstrado esta associação, com uma incidência variando entre 1,2 e 6,7%, chegando a 39% em estudos de necropsias. Estes eventos ocorrem mais frequentemente na fase ativa da doença ou na presença de complicações como estenoses, fístulas ou abscessos.^{13,14,15,16}

Ainda não existe consenso sobre a diferença na incidência de ETE entre DC e RCU e, muitos estudos apontam taxas similares. Irving et al (2005) encontraram uma incidência de ETE em 40/10.000 pessoas ao ano na DC e de 50/10.000 pessoas ao ano na RCU. A maior frequência de ETE na RCU foi explicada pelo predomínio do envolvimento inflamatório pancolônico neste grupo de pacientes.^{15,17}

A associação entre inflamação e ETE é bem documentada, mas poucos estudos identificaram fatores de risco para o aparecimento de ETE nas DII, sendo já descritos: uma relação inversamente proporcional entre a idade ao diagnóstico e incidência de ETE; atividade de doença, sendo a fase ativa associada a eventos vaso oclusivos; a localização e a extensão da doença, cujos ETE incidem com maior frequência em pacientes com DC colônica ativa e na RCU com doença extensa. Outros fatores de risco descritos na população em geral também afetam as DII como tabagismo, uso de contraceptivos hormonais, hiper-homocisteinemia, imobilização prolongada, infecções, cateteres venosos centrais, viagens longas e obesidade.¹⁷

Os eventos tromboembólicos nas DII ocorrem principalmente no sistema venoso profundo, especialmente nos membros inferiores e pelve.¹⁷ O envolvimento arterial também é descrito, porém em menor proporção e os órgãos mais acometidos são cérebro, olhos (retina), membros superiores e coração (coronárias).^{18,19,20}

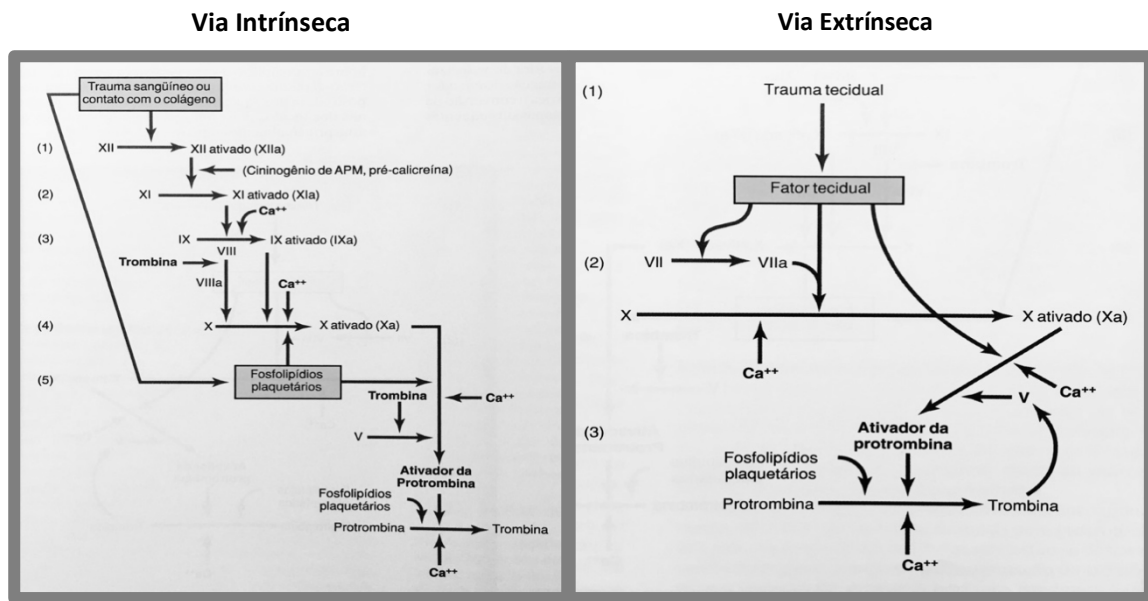
1.3.1 Patogênese

O mecanismo envolvido na ocorrência de ETE nas DII não está totalmente esclarecido e parece ser multifatorial. Fatores genéticos pró-trombóticos são descritos, mas uma associação significativa não foi encontrada. Da mesma forma, alguns estudos demonstraram anormalidades nos fatores pró-coagulantes, anticoagulantes e fibrinolíticos, embora tais alterações não atinjam metade dos pacientes com DII que desenvolvem ETE.¹

Para maior compreensão das múltiplas alterações encontradas nos portadores de DII com ETE é preciso recordar a cascata da coagulação, que representa várias conversões enzimáticas que culminam na formação de trombina, responsável por converter o fibrinogênio (precursor solúvel no plasma) em fibrina (proteína fibrosa insolúvel). A cascata classicamente é dividida em duas vias: a via extrínseca iniciada pelo dano tecidual com exposição do Fator Tecidual ao sangue, relevante para a maioria das condições de ativação da coagulação; e a via intrínseca que desempenha

um papel principalmente nos mecanismos de amplificação da coagulação. Ambas as vias convergem ao ponto em que o fator X é ativado, levando eventualmente à clivagem da protrombina e à formação de trombina (figura 1).^{1,21}

Figura 1: Via Intrínseca e Extrínseca para o desencadeamento da coagulação sanguínea.



Adaptado de Guyton AC, 2006.²¹

1.3.1.1 Fatores Genéticos.

Na busca de encontrar mutações genéticas que possam justificar o maior risco de ETE nos pacientes com DII, vários estudos têm investigado alterações genéticas nos pacientes com tais complicações. As variantes genéticas mais comumente relacionadas com o risco de trombose são o fator V de Leiden, fator II (protrombina, G20210A), MTHFR (6777T) e fator XIII (val34leu). Estes fatores não parecem ser mais frequentes em pacientes com DII que na população em geral. No entanto, quando presentes, os indivíduos com DII tornam-se mais propensos a desenvolver ETE.²²

1.3.1.2 Fatores de Risco Adquiridos

Vários fatores adquiridos podem afetar a hemostasia, contribuindo para o aparecimento dos ETE, dentre eles a depleção de líquidos, imobilização prolongada, cirurgia (especialmente colectomia), uso de cateteres venosos centrais, terapia com

esteroides, contraceptivos orais ou reposição hormonal, tabagismo e deficiências vitamínicas.¹ A terapia com metotrexato ou sulfassalazina, utilizados no tratamento das DII, pode causar depleção de folato e conseqüentemente elevação dos níveis de homocisteína, um aminoácido sabidamente relacionado a lesão endotelial, o que pode favorecer o surgimento de ETE. A hipovitaminose B (B6 e B12) também possui tal associação e pode ocorrer em portadores de DII com depleção nutricional.^{23,24}

1.3.1.3 DII e o Sistema de Coagulação

Uma revisão realizada por Gianotta *et al* (2015) relaciona diversos estudos que apontam anormalidades na cascata de coagulação nos pacientes com DII, o que levaria a ativação, muitas vezes subclínica, de hipercoagulabilidade. As anormalidades na coagulação, na anticoagulação e na fibrinólise são demonstradas no Quadro 2.¹

Quadro 2. Anormalidades na coagulação, na anticoagulação e na fibrinólise na DII.		
Fatores de coagulação	Fatores fibrinolíticos	Inibidores plasmáticos da coagulação
↑ Fibrinogênio	↑ PAI-1	↓ AT III
↑ Protrombina	↑ TAFI	↓ TFPI
↑ Fatores Va, VIIa, VIIIa, Xa, XIa, XIIa	↓ tPA	
↑ Fatores 1 e 2 da protrombina		
↑ Fibrinopeptídeo A e B		
↑ Micropartículas		
↓ Fator XIII		

Adaptada de Gianotta M et al, 2015.¹

PAI: Plasminogênio, tPA: Ativador do Plasminogênio Tecidual, AT: Anti-trombina, TFPI: Inibidor Plasmático da Coagulação.

1.3.1.4 O Sistema Fibrinolítico

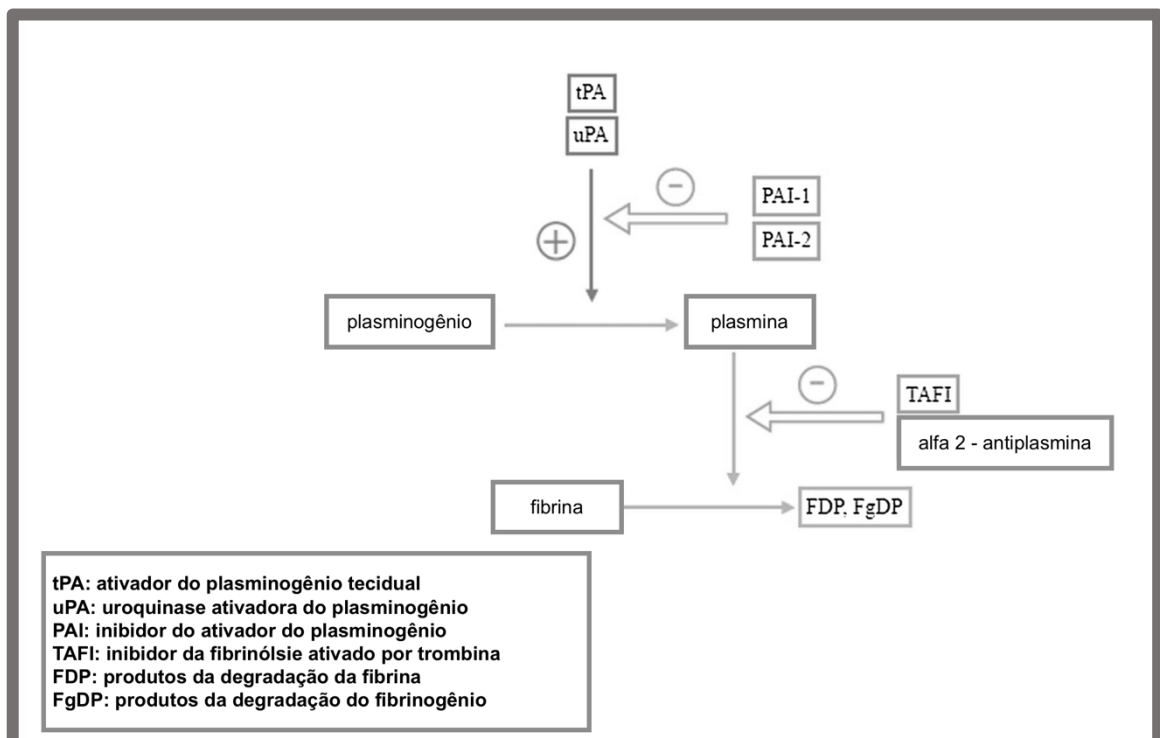
O sistema fibrinolítico permite a remoção do coágulo de fibrina pela atividade da plasmina, que também inibe vários fatores de coagulação. Os dois principais ativadores do plasminogênio para a plasmina são a uroquinase ativadora do plasminogênio (uPA) e o ativador do plasminogênio tecidual (tPA). Este último,

liberado no plasma pelas células endoteliais, é o mais potente ativador do plasminogênio e, conseqüentemente, o principal regulador da fibrinólise. O sistema fibrinolítico tem inibidores potentes como o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) que impede a atividade do tPA no plasma, alfa2-antiplasmina que inibe a atividade da plasmina no plasma e o inibidor da fibrinólise ativável pela trombina (TAFI) (Figura 2).¹

Pacientes com DII apresentam uma redução nos ativadores da fibrinólise (como o tPA) e um aumento nos inibidores (como PAI-1 e TAFI) induzindo uma atividade reduzida deste sistema.²⁵

O TAFI tem sido implicado como fator envolvido na patogênese e atividade da DII, mas a principal ação do TAFI, em sua forma ativada, é atenuar a fibrinólise pela clivagem de resíduos de lisina C-terminal, diminuindo assim a ativação do plasminogênio, precursor da plasmina capaz de dissolver coágulos de fibrina.^{26,27}

Figura 2: Representação do sistema fibrinolítico.



Sinal (+): fatores ativadores. Sinal (-): fatores inibidores. Adaptado de Giannotta M, et al, 2015.¹

1.3.1.5 Alterações Endoteliais

O endotélio desempenha um papel central no estímulo para o processo inflamatório, através da regulação da adesão e migração de leucócitos e pela produção de citocinas, além de ser responsável pela ativação plaquetária. Um endotélio acometido pela doença inflamatória ocasiona um desequilíbrio entre a produção de óxido nítrico, um vasodilatador e antiagregante plaquetário (reduzida) e a produção de radicais livres (aumentada).²⁸ Ainda não está claro se o envolvimento endotelial vascular na DII é um fator patogênico, capaz de induzir a amplificação da inflamação local e sistêmica ou um epifenômeno.¹

1.3.1.6 Anormalidades Plaquetárias

As plaquetas têm papel importante no estado de hipercoagulabilidade nos portadores de DII. A trombocitose pode ser encontrada na fase ativa da doença, tanto por uma resposta inespecífica à inflamação, quanto por um distúrbio na produção secundário ao aumento da trombopoietina e Interleucina 6 (IL6) durante a atividade inflamatória intestinal. Em 1994, Collins *et al* demonstraram que as plaquetas de portadores de DII circulam em um estado crônico de ativação, mais sensíveis a mediadores pró-coagulantes. No mesmo estudo foi identificado um aumento de proteínas de superfície de ativação plaquetária, cujo aumento foi independente da atividade de doença, afastando a interferência direta da inflamação propriamente dita.²⁹ As plaquetas de portadores de DC e RCU possuem um nível quatro vezes maior da expressão da proteína de superfície CD40L, um marcador de ativação que permite que as plaquetas interajam com outras células pró-inflamatórias, o que atuaria como um fator indutor da cascata de coagulação mediada por Fator Tecidual.³⁰

1.3.1.7 Circulação de Micropartículas

Um estado de hipercoagulabilidade pode estar relacionado à circulação de “micropartículas” da membrana celular, especialmente das plaquetas, liberadas durante a apoptose. Em um estado inflamatório, ocorreria maior estimulação da produção plaquetária, assim como maior concentração de plaquetas no local inflamado. Após apoptose destas células, haveria liberação de micropartículas de sua membrana celular, as quais ganhariam a corrente sanguínea sistêmica. Estas micropartículas expressam em sua superfície o Fator Tecidual, conferindo a elas

propriedades pró-coagulantes. Andoh *et al* (2005) demonstraram a presença de concentrações elevadas destas micropartículas em pacientes com DII ativa.³¹

1.3.1.8 O papel da Inflamação

O estado inflamatório tem capacidade de deslocar o equilíbrio hemostático a favor da ativação da coagulação, que por sua vez, pode promover e/ou sustentar o processo inflamatório. Portadores de DII têm elevação dos níveis de Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-a), da Proteína C Reativa (PCR) e da CD40L que são mediadores inflamatórios capazes de induzir a expressão de Fator Tecidual na superfície dos leucócitos, ativando a via intrínseca da coagulação. A IL6, também elevada nestes pacientes, aumenta a produção e formação de trombina, conjuntamente com o TNF-a, promovendo maior agregação plaquetária. A PCR é capaz de inibir o TFPI (inibidor plasmático da coagulação) e o tPA (fator fibrinolítico) e também aumentar a expressão do PAI-1 (inibidor fibrinolítico), ocasionando tendência pró-coagulante.^{1,32}

O TNF-a e a Interleucina 1 beta (IL1 β) são capazes de inibir vias anticoagulantes naturais, por uma regulação negativa, reduzindo níveis da proteína C, um anticoagulante natural e a via da heparina-AT.¹

O estado inflamatório eleva ainda os níveis da homocisteína, capaz de lesionar o revestimento endotelial vascular e promover a formação de trombos.³³

1.4 Manifestações clínicas e investigação diagnóstica dos ETE nas DII.

Os pacientes com DII têm um risco maior para desenvolver ETE e estes eventos estão associados à atividade de doença ou as suas complicações. Existe maior risco para tais eventos durante a hospitalização, mas a maioria deles ocorre em pacientes ambulatoriais, especialmente naqueles com doença ativa, hospitalização e cirurgia recentes. As formas mais comuns de ETE nos portadores de DII são a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). Estes eventos se manifestam, em sua maioria, com sintomas inespecíficos. Assim a hipótese de ETE deve ser sempre considerada.^{12,33}

O estudo de Papay *et al* (2013) pesquisou as características clínicas dos portadores de DII em seus primeiros ETE. Em uma coorte de 2784 pacientes de 14 centros, observou-se 157 pacientes com ETE, 90,4% apresentaram TVP e/ou TEP, os demais apresentaram eventos trombóticos nas veias jugulares, cerebrais, portal,

mesentérica e esplênica. Os eventos foram mais prevalentes em idosos e ocorreram mais frequentemente naqueles com doença ativa em tratamento a nível ambulatorial.³⁴

A investigação de ETE deve ser realizada utilizando-se da propedêutica eficaz capaz de detectar o evento com a mínima exposição à radiação. Os procedimentos mais rotineiramente indicados são a ultrassonografia com Doppler para a investigação de TVP e a cintilografia de ventilação-perfusão ou angiografia pulmonar por Tomografia Computadorizada (TC) na hipótese de TEP.^{12,35}

As DII são consideradas fatores de risco independente para ETE. A investigação de outras causas de ETE deverá ser realizada apenas naqueles pacientes que apresentem ETE em período de remissão da doença inflamatória. Neste caso, na ausência de achados que indiquem outro fator patogênico, deve-se considera-lo como uma manifestação extraintestinal das DII, ainda que em aparente remissão.^{35,36}

1.5 Indicação da anticoagulação profilática nas DII e a terapia após um ETE.

Apesar das primeiras evidências de associação entre DII e ETE terem surgido desde a primeira metade do século XX, somente em 2008 o American College of Chest Physicians recomendou a profilaxia antitrombótica especificamente para pacientes portadores de DII internados com doença ativa.³⁷

Atualmente as recomendações extrapolam o ambiente hospitalar, sendo também indicada para os pacientes que já apresentaram ETE, quando a DII se apresentava em atividade moderada ou severa. Neste caso a anticoagulação deve ser mantida por até três meses de doença em remissão, e naqueles que apresentaram ETE na vigência de doença inativa, mas que a causa do ETE não foi esclarecida, sendo a manutenção da profilaxia por tempo indeterminado.³⁸

A heparina de baixo peso molecular é a mais comumente usada, mas a heparina não fracionada em baixas doses ou o fondaparinux são alternativas aceitáveis. O tratamento a longo prazo geralmente compreende os antagonistas da vitamina K (varfarina, acenocumarol, fluindiona, fenprocumona) ou os novos anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K, como dabigatana,

rivaroxabana, apixabana e edoxabana. Apesar da ausência de evidências da utilização destas drogas no cenário das DII, o uso da apixabana 2,5mg duas vezes ao dia parece estar associado a menos episódios de sangramento do que os demais. É preciso salientar que as tiopurinas podem reduzir o efeito da varfarina.¹²

2. Justificativa

Estudos em vários países, incluindo latino-americanos, comprovam a alta incidência de ETE nos pacientes hospitalizados.^{39,40} No entanto há pouca experiência especificamente nos portadores de DII, para os quais determinar com precisão possíveis fatores de risco, visando otimizar a profilaxia antitrombótica, seria de primordial importância, especialmente, por estes pacientes poderem apresentar sangramento gastrointestinal como parte do seu quadro clínico.

3. Objetivos

O objetivo deste estudo foi investigar a prevalência de ETE e possíveis fatores de risco associados nos portadores de DII hospitalizados em decorrência da doença ativa ou complicada.

4. Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo, unicêntrico, longitudinal que analisou prontuários de pacientes admitidos em decorrência da DII ativa ou complicada nos serviços de Gastroenterologia e Coloproctologia do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), um serviço de saúde terciário de Campinas, São Paulo, Brasil, entre os anos de 2004 e 2014.

4.1 Pesquisa de Pacientes

A busca de pacientes foi realizada através da pesquisa de internações hospitalares em que sua indicação foi DC ou RCU. Utilizamos o sistema CICS do Hospital de Clínicas da Unicamp pesquisando através da Classificação Internacional de Doenças, décima edição⁴¹ os códigos K-50 e variantes para DC e K-51 e variantes para RCU. Os prontuários foram solicitados e avaliados individualmente para a confirmação diagnóstica e posterior seleção.

O diagnóstico das DII foi confirmado por critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e morfológicos conforme Dignass e colaboradores (2010 e 2012).^{42,43}

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão.

Foram incluídos pacientes internados por tempo maior ou igual a 48 horas, em razão de DII ativas ou complicadas.

Para avaliar a atividade inflamatória nos portadores de DC, utilizou-se o Índice de Harvey e Bradshaw Simplificado (anexo 1), sendo os valores maiores que quatro considerados doença ativa.⁴⁴ Optou-se por incluir portadores com DC complicada por estenoses, fístulas ou abscessos quando associada aos testes de Velocidade de Hemossedimentação (VHS) maior ou igual a 30mm/h ou Proteína C Reativa maior ou igual a 0,5mg/dL, de modo a incluir somente pacientes com complicações em fase ativa da doença, evitando um viés de seleção na inclusão de procedimentos eletivos no tratamento de complicações crônicas.

A atividade inflamatória na RCU (anexo 2) foi definida através de quatro parâmetros clínicos e dois laboratoriais, como preconizado por Truelove e Witts.⁴⁵

Foram excluídos os pacientes sem diagnóstico confirmado de DII no período da internação, mulheres gestantes, portadores de doenças hematopoiéticas ou coagulopatias, pacientes com contraindicações para profilaxia antitrombótica e aqueles que receberam medicações com ação anticoagulante por até 30 dias antes da admissão hospitalar.

Pacientes com outras doenças sistêmicas de risco para eventos tromboembólicos, como diabetes, hipertensão, dislipidemia e síndrome metabólica, assim como idade avançada não foram excluídos.

4.3 Definição dos Grupos

Os pacientes foram alocados em dois grupos: aqueles com ETE até 30 dias antes ou durante a internação (grupo ETE) e pacientes que não apresentaram ETE (grupo controle). O período de 30 dias foi estabelecido como tentativa de detectar pacientes que desenvolveram ETE por doença ativa, dias antes da admissão.¹⁶

4.4 Investigação e Definição de ETE

A investigação da presença de ETE foi realizada somente nos pacientes com sintomas sugestivos, de acordo com a conduta da equipe assistencial. Eventos tromboticos foram definidos como qualquer trombose venosa ou arterial, clinicamente detectável e comprovada por métodos de imagem (Ultrassonografia com Doppler ou Angiotomografia Computadorizada). O tromboembolismo foi considerado quando havia sintomas clínicos evidentes confirmados por métodos de imagem (Angiotomografia Computadorizada).

4.5 Variáveis Analisadas

As doenças foram caracterizadas de acordo com a classificação de Montreal, em idade ao diagnóstico e localização da doença no trato gastrointestinal, além de comportamento na doença de Crohn (inflamatória, estenosante ou penetrante) (anexo 3).⁴⁶

Todos os procedimentos terapêuticos aos quais os pacientes foram submetidos previamente ou durante a internação foram avaliados. Investigamos o uso de contraceptivos hormonais, de terapia de reposição hormonal e também o tabagismo.

A avaliação do peso corpóreo dos pacientes foi realizada pelo Índice de Massa Corporal (IMC) ($\text{peso}/\text{altura}^2$) nas primeiras 48 horas de hospitalização. O status físico foi classificado em:⁴⁷

- Baixo peso grau 3: $\text{IMC} < 16 \text{Kg}/\text{m}^2$
- Baixo peso grau 2: $\text{IMC} 16\text{-}16.00 \text{Kg}/\text{m}^2$
- Baixo peso grau 1: $\text{IMC} 17\text{-}18.49 \text{Kg}/\text{m}^2$
- Peso normal: $\text{IMC} 18.5 - 24.9 \text{Kg}/\text{m}^2$
- Sobrepeso/obesidade grau 1: $\text{IMC} 25\text{-}29.99 \text{Kg}/\text{m}^2$
- Obesidade grau 2: $\text{IMC} 30\text{-}39 \text{Kg}/\text{m}^2$
- Obesidade grau 3: $\text{IMC} > 39 \text{Kg}/\text{m}^2$

Análises laboratoriais foram coletadas nas primeiras 48h do período de internação:

- Hemoglobina
 - Valor de Referência - sexo masculino: 13,5 – 18g/dL
 - Valor de Referência - sexo feminino: 12 – 16g/dL
 - Método: contagem de glóbulos automatizada.
- Hematócrito
 - Valor de Referência - sexo masculino: 40 – 54%
 - Valor de Referência - sexo feminino: 36 – 47%
 - Método: contagem de glóbulos automatizada.
- Leucograma
 - Valor de Referência: 5000 – 10000/ mm^3
 - Método: contagem de glóbulos automatizada / contagem diferencial microscópica.
- Dosagem de plaquetas
 - Valor de Referência: 150000 – 400000/ mm^3

- Método: contagem de glóbulos automatizada.
- Albumina
 - Valor de Referência: 3,5-5,2g/dL
 - Método: colorimétrico / Verde de Bromocresol.
- Pré-albumina (Transtiretina)
 - Valor de Referência: 20-40mg/dL
 - Método: Nefelometria.
- Proteína C Reativa (PCR)
 - Valor de Referência: <0,5mg/dL
 - Método: ultrasensível.
- Velocidade de Hemossedimentação (VHS)
 - Valor de Referência - sexo masculino: <10mm/h
 - Valor de Referência - sexo feminino: <14mm/h
 - Método: Fotometria e Capilaridade.
 - Optou-se pela utilização de valores >30mm/h de modo a ajusta-lo pela concentração da hemoglobina e hematócrito.⁴⁸

4.6 Análise Estatística

As análises dos dados foram realizadas usando SPSS v.20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Os resultados foram expressos pela média e desvio padrão, medianas e percentis (intervalo interquartil [IQR], 25% -75%) para variáveis quantitativas. O teste U de Mann-Whitney (distribuição não paramétrica) foi aplicado para comparar as variáveis contínuas entre as categorias. Variáveis dicotômicas foram comparadas entre os grupos, utilizando-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fischer. Para análise de correlação, utilizou-se os testes de Pearson e Spearman. Estes testes geram coeficientes que variam de -1 a 1 e os valores próximos às arestas sinalizam correlações negativas ou positivas, respectivamente. A análise da curva ROC

(receiver operating characteristic) determinou o nível de corte apropriado de albumina em prever risco para eventos tromboembólicos, sendo o critério escolhido para a definição do ponto de corte, a distância do ponto (0,1). O risco relativo (RR) foi calculado para identificar possíveis fatores de risco para ETE. Avaliou-se aqueles pacientes portadores de hipoalbuminemia por análise de regressão linear, porém a continuidade do teste foi impossibilitada pela amostra populacional reduzida. Diferenças com $p < 0,05$ foram consideradas estatisticamente significantes.

4.7 Aspectos Éticos

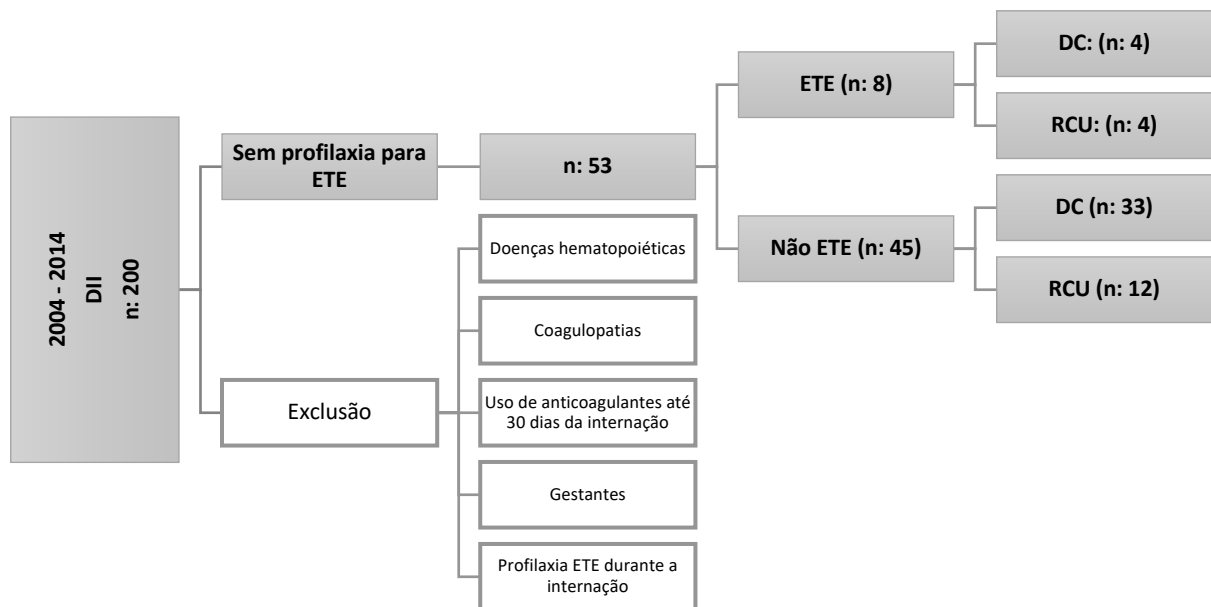
O projeto deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil, com o número 51482015.0000.5404.

A pesquisa foi dispensada da realização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

1. Resultados

Um total de 53 pacientes hospitalizados que não utilizaram profilaxia antitrombótica durante a internação foram estudados, 35 (69,8%) com DC e 18 (30,2%) com RCU (Figura 3). As características gerais dos pacientes são descritas na Tabela 1. A prevalência de eventos tromboembólicos, até trinta dias antes ou durante a internação, foi de 15.1% (n=8), com diferença significativa entre as doenças, 10.8% na DC e 25% na RCU ($p=0,004$). Não foram identificados óbitos causados pela DII nem pelos ETE.

Figura 3. Fluxograma de pacientes.



DII: Doenças Inflamatórias Intestinais, ETE: Eventos tromboembólicos, DC: Doença de Crohn, RCU: Retocolite Ulcerativa.

Não houve diferença de ETE em relação ao sexo. Quanto à idade, observamos predomínio, embora não significativo, de ETE na DC nos adultos jovens (entre 17 e 40 anos de idade), e na RCU na população acima de 40 anos de idade (Tabela 1).

Tabela 1: Relação entre a presença de ETE e as características gerais dos pacientes estudados.

		Grupo ETE (8)	Grupo não ETE (45)	p-valor
Total		N.(%)	N.(%)	
Mulheres n (%)		4 (50)	23 (51)	0,60
Homens n (%)		4 (50)	22 (49)	0,62
Doenças Cardiovasculares n (%)		1 (12)	6 (13)	0,71
Dislipidemia n (%)		0	2 (4)	0,72
Diabetes n (%)		0	3 (6)	0,71
Doença de Crohn n (%)		4 (50)	33 (73)	<0,001
Classificação de Montreal				
Idade ao Diagnóstico	A1	0	5 (15)	0,60
	A2	4 (100)	26 (78)	
	A3	0	2 (6)	
Localização da Doença	L1	0	0	0,62
	L2	2 (50)	19 (57)	
	L3	0	8 (24)	
	L4	1 (25)	2 (6)	
	L2 + L4	1 (25)	4 (12)	
Comportamento da Doença	B1	2 (50)	16 (48)	0,41
	B2	1 (25)	9 (27)	
	B3	1 (25)	8 (24)	
Retocolite Ulcerativa n (%)		4 (50)	12 (27)	0,07
Classificação de Montreal				
Extensão da Doença	E1	0	2 (16)	0,06
	E2	0	3 (15)	
	E3	4 (100)	7 (58)	
Idade ao diagnóstico (anos)	< 17	0	0	0,05
	17 - 40	1 (25)	8 (66)	
	> 40	3 (75)	4 (33)	

Valores apresentados em número e em percentual.

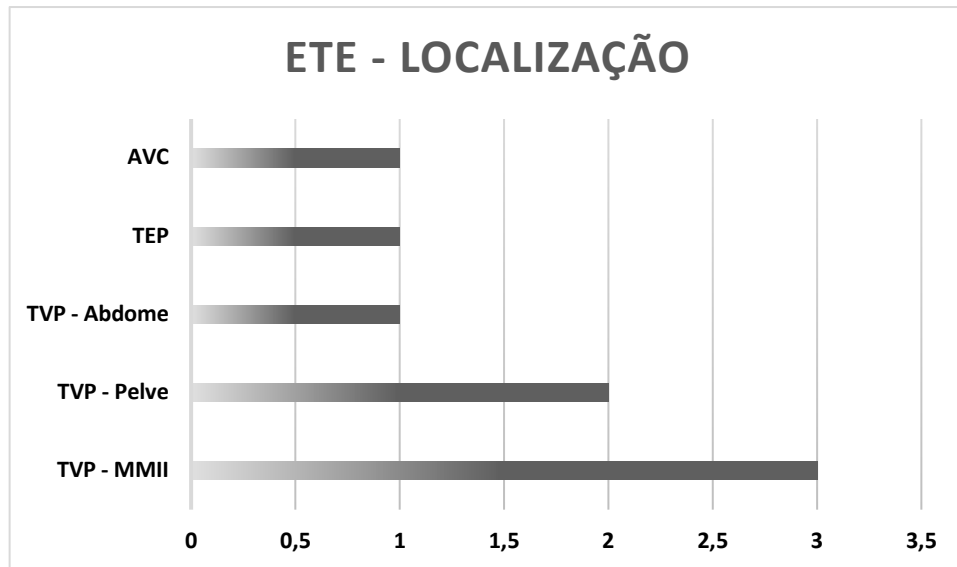
A frequência de ETE foi elevada nos pacientes com DC colônica e nos portadores de RCU com pancolite (75% e 100% respectivamente). A mediana de tempo de hospitalização foi de 13,5 (5,75-20) dias no grupo ETE e de 9 (2,5-14) dias no grupo controle ($p=0,22$). Não houve diferença significativa na duração de doença entre os dois grupos, sendo de 2 (1-3,75) anos e 7 (1-15) anos nos grupos ETE e controle respectivamente ($p=0,26$). Dos oito pacientes que apresentaram ETE, 62,5% tiveram o diagnóstico do ETE no momento da admissão hospitalar.

Quanto ao peso corporal, observamos que o grupo ETE apresentava uma mediana de IMC menor que o grupo controle. Não observamos associação entre IMC e ETE, embora tenha sido encontrado maior prevalência de baixo peso grau 1 no grupo ETE (Figura 5). Outros fatores como tabagismo, cirurgias, uso de cateteres

venosos centrais e de contraceptivos orais ou reposição hormonal não foram associados aos ETE (Tabela 2).

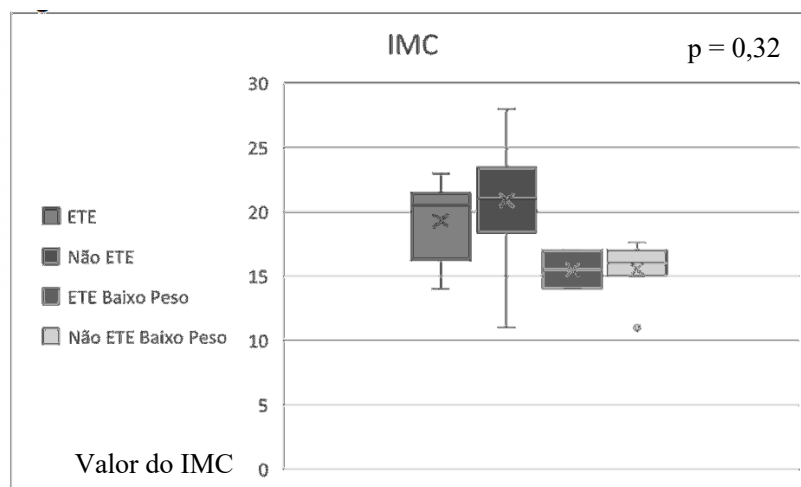
Observamos um predomínio de ETE venosos (87.5%), sendo seis tromboes venosas profundas (TVP) e um pulmonar e somente um ETE arterial (Figura 4).

Figura 4. Frequência de locais acometidos pelos ETE nos pacientes estudados.



Expresso em número de eventos. ETE: eventos tromboembólicos, AVC: Acidente vascular cerebral, TEP: tromboembolismo pulmonar, TVP: trombose venosa profunda, MMII: membros inferiores.

Figura 5. Comparação do IMC entre pacientes com e sem ETE.



ETE: eventos tromboembólicos, IMC: Índice de Massa Corporal.

Os níveis séricos de albumina e pré-albumina estavam baixos no grupo ETE, com uma associação significativa com os níveis de albumina ($p < 0,001$) (Figura 6). A análise da curva ROC identificou que níveis séricos de albumina $\leq 2,95$ g/dL seriam sensíveis para discernir uma população de risco aos ETE (Figura 7, área sob a curva ROC (AUROC) de 0,859, $p = 0,002$).

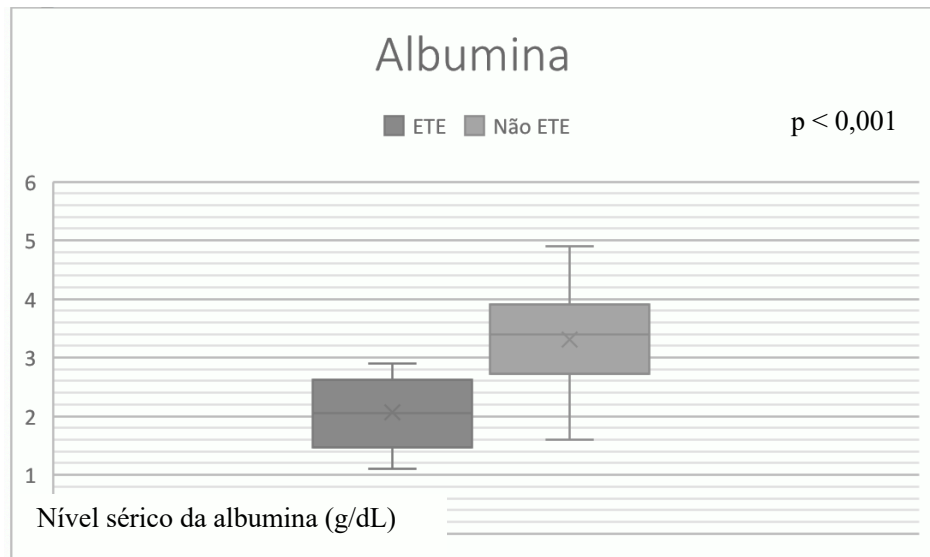
Quarenta e três por cento dos pacientes apresentavam níveis séricos de albumina menor ou igual a 2,95g/dL. Observamos especificamente neste grupo de pacientes (albumina $\leq 2,95$ g/dL) um risco de desenvolvimento de ETE (RR 1,72; 95% IC: 1,17-2,53) ($p < 0,001$). Ao analisar de forma exclusiva os pacientes do grupo ETE, utilizando-se a regressão linear, foi possível identificar que indivíduos com níveis de albumina sérica inferiores a 2,62g/dL (valor obtido através do terceiro quartil do nível sérico da albumina) tiveram 14,8 vezes mais chances de desenvolver ETE ($p < 0,001$).

Tabela 2: Relação entre a presença de ETE e as características clínicas laboratoriais dos pacientes estudados.

	Grupo ETE (8)	Grupo não ETE (45)	p valor
Tempo de internação hospitalar – dias (IQR)	13,50 (5,75-20)	9,00 (2,50-14)	0,22
Tempo de diagnóstico da doença – anos (IQR)	2,00 (1-3,75)	7,00 (1-15)	0,26
Albumina - g/dL (IQR)	2,05 (1,47-2,62)	3,40 (2,72-3,90)	0,001
. DC - g/dL (IQR)	2,00 (1,47-2,52)	3,20 (2,00-3,90)	0,045
. RCU - g/dL (IQR)	2,25 (1,35-2,77)	3,50 (3,40-4,20)	0,003
Pré-albumin - mg/dL (IQR)	10,80 (7,16-21,90)	13,60 (7,94-29,48)	0,50
Plaquetas - mil/mm ³ (IQR)	394 (278-738)	309 (225-433)	0,49
IMC - kg/m ² (IQR)	20,45 (16,25-21,50)	20,99 (18,38-23,49)	0,32
PCR - mg/dL (IQR)	6,12 (4,27-7,82)	2,90 (0,55-7,36)	0,22
VHS – mm/h (IQR)	53 (5-117)	36,50 (25,75-88,50)	0,74
DC – Índice de Harvey Bradshaw: >4 n (%)	3 (75,00)	27 (81,81)	0,001
RCU - Truelove e Witts: grave n (%)	4 (100)	11 (91,66)	0,12
Tabagismo – n (%)	2 (25)	2 (4,44)	0,1
Contraceptivos orais – n (%)	0	0	-

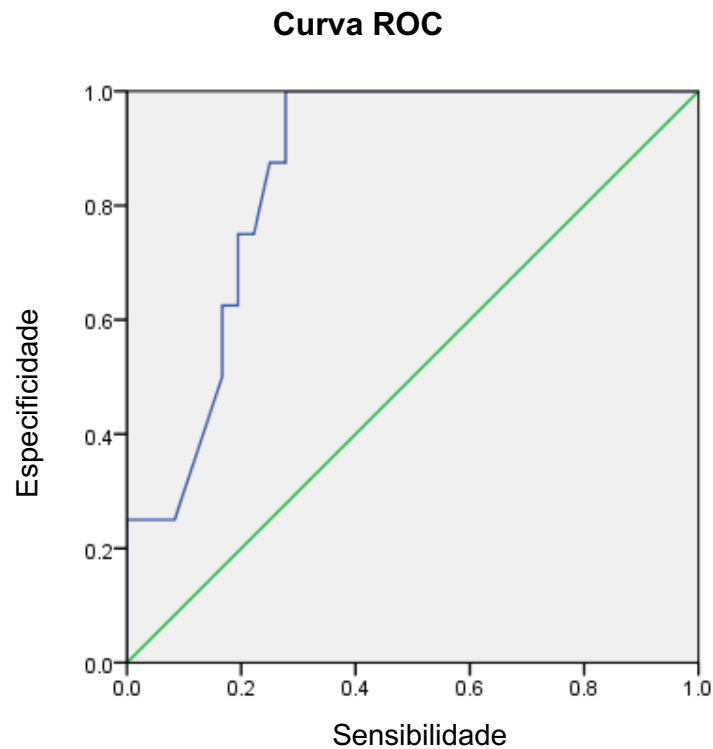
Valores apresentados como mediana ou número (%); Mann-Whitney U-test. ETE: Eventos tromboembólicos; DC: Doença de Crohn; RCU: Retocolite Ulcerativa; IMC: Índice de Massa Corporal; PCR: Proteína C reativa; VHS: Velocidade de hemossedimentação.

Figura 6. Comparação entre os níveis séricos de albumina entre os grupos que apresentaram e não apresentaram ETE.



ETE: Eventos tromboembólicos.

Figura 7. Curva ROC – *Receiver Operating Characteristics* – para albumina sérica como marcador de risco para ETE.



ROC (*Receiver operating characteristic analysis.*) Área sob a curva: 0,859 ($P=0.002$, sensibilidade 100%, especificidade 72,2%, IC: 0.75-0.97)

Houve correlação significativa entre níveis séricos de albumina e ETE ($p=0.008$). Não observamos correlação entre ETE e outras variáveis: elevação de PCR, níveis de plaquetas, níveis de pré-albumina, IMC, tempo de diagnóstico da doença, tempo de internação hospitalar, tempo de doença prévio ao uso de anti-TNF e também não observamos diferenças destas variáveis nos grupos com albumina maior ou menor e igual que 2,95mg/dL (Tabela 3).

Tabela 3: Coeficientes de correlação entre ETE e PCR; albumina; pré-albumina; plaquetas; IMC; tempo de doença; tempo de internação hospitalar; uso de anti-TNF; tempo de doença prévio ao anti-TNF.

	Coeficiente de correlação	p-valor
PCR	-0.27	0.54
Albumina	-0.32	0.008
Pré-albumina	-0.03	0.83
Plaquetas	0.08	0.49
IMC	-0.19	0.88
Duração da doença	-0.16	0.26
Tempo de internação	0.16	0.22
Terapia com anti-TNF	-0.19	0.17
Tempo de doença prévio ao anti-TNF	-0.34	0.80

Testes de Correlação Pearson e Spearman. ETE: Eventos tromboembólicos, PCR: Proteína C Reativa, IMC: Índice de Massa Corporal, TNF: Fator de Necrose Tumoral

A homogeneidade entre os grupos de pacientes de acordo com o nível de albumina sérica ($\leq 2,95\text{g/dL}$) é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4: Relação entre os níveis séricos da albumina e as características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados.

Variáveis	Albumina ≤ 2,95 g/dL (18)	Albumina >2,95 g/dL (26)	P-value
Tempo de doença - anos (IQR)	1 (0-7,50)	7,50 (2-14,25)	0,07
Pré-albumina - mg/dL (IQR)	9,94 (7,33-21,05)	28,10 (10,56-30,45)	0,08
Plaquetas - mil/mm ³ (IQR)	308 (205-514)	351 (243-454)	0,77
IMC kg/m ² – (IQR)	19,90 (17-21)	21,04 (18,88-23,49)	0,11
PCR - mg/dL (IQR)	5,44 (2,89-10,76)	1,37 (0,48-6,87)	0,94
VHS – mm/h (IQR)	46 (11,75-73,25)	35,5 (25,75-96,25)	0,61
DC - Harvey Bradshaw Index > 4 n (%)	12 (48)	13 (52)	0,84
RCU - Truelove e Witts: severa n (%)	4 (26,60)	11 (73,30)	0,11
Tabagismo n (%)	2 (11)	2 (7,70)	0,07

Valores apresentados em mediana (IQR) ou número (%); Mann-Whitney U-test; χ^2 . DC: Doença de Crohn; RCU: Retocolite Ulcerativa; IMC: Índice de Massa Corporal; PCR: Proteína C Reativa; VHS: Velocidade de Hemossedimentação.

2. DISCUSSÃO

Complicações tromboembólicas são causas importantes de morbidade e mortalidade em pacientes com DII. O objetivo deste estudo foi investigar a prevalência e fatores de risco para ETE em uma coorte histórica de um hospital terciário brasileiro, de modo a alertar para o risco de ETE e assim aprimorar a profilaxia antitrombótica para estes pacientes.

ETE ocorreram em 15% dos pacientes estudados, uma prevalência elevada quando comparada a de outras publicações.^{14,15,17} Este achado pode ser explicado por todos os pacientes serem provenientes de um serviço terciário especializado em DII, muitos deles com apresentações complexas da doença e todos com doença ativa não controlada a nível ambulatorial. Nós selecionamos somente pacientes que, por critério da equipe assistente, não receberam profilaxia antitrombótica durante o período de hospitalização, o que pode representar um viés de seleção em nosso estudo.^{13,15} Outra questão a ser mencionada é que a investigação de ETE foi realizada apenas nos pacientes com sintomas sugestivos de trombose, assim pode-se supor que a prevalência desses eventos seria ainda maior se investigada de forma ativa em todos os pacientes.

Apesar da alta frequência de ETE, nenhum paciente evoluiu a óbito, no período do estudo, por causa diretamente relacionada à atividade da DII ou a complicações dos ETE. Estes dados contrastam com a literatura que aponta que ETE estão associados a maior mortalidade nos portadores de DII.⁴⁹

ETE venosos foram os mais frequentes (87.5%) e a maioria dos eventos ocorreu no sistema venoso profundo dos membros inferiores e da pelve. Estes dados são comparáveis aos descritos na literatura, que indica que o envolvimento dos membros inferiores, pelve, sistemas venosos pulmonar, portal e mesentérico são os principais sítios de ETE em portadores de DII.¹⁷

A maioria dos pacientes que apresentou ETE tinha comprometimento colônico na DC e extenso na RCU (75% e 100%, respectivamente), dados estes condizentes com os demonstrados na literatura, em que apontam a doença extensa colônica um fator de risco para o desenvolvimento de ETE, provavelmente pela grande área de acometimento inflamatório.^{17,27,50} Durante o processo inflamatório mucoso pode ocorrer enteropatia perdedora de proteína.⁵¹ Uma grande área inflamada propiciaria

maior perda proteica e a redução dos níveis séricos de albumina poderia agir de forma favorável à ocorrência de ETE.

Observamos que 62.5% dos pacientes procurou atendimento médico já apresentando sinais e sintomas de ETE, desta forma podemos inferir que fatores relacionados a tromboembolismo como hospitalização e uso de cateteres venosos centrais não foram relevantes em nosso estudo.¹⁶ As indicações de trombopprofilaxia em pacientes ambulatoriais portadores de DII são restritas a pacientes que já apresentaram ETE em período de doença em atividade moderada a grave ou que apresentaram ETE sem causa esclarecida.^{38,52}

A indicação de trombopprofilaxia a todos os pacientes portadores de DII ativa em tratamento ambulatorial não seria custo-efetiva conforme concluiu Nguyen & Sharma (2013)⁵³, especialmente nos países em desenvolvimento. Neste caso seria de grande valia a identificação de um fator de risco para ETE que fosse de fácil detecção e com metodologia padronizada, e assim, pudesse ser utilizado de forma rotineira na prática clínica.

Nós observamos uma associação potente entre hipoalbuminemia e ETE em nossa coorte. Pacientes com albumina sérica menor que 2,95g/dL apresentaram um significativo aumento de risco de desenvolver ETE. Ao analisar exclusivamente o grupo que apresentou ETE em um cálculo de regressão linear, utilizando um valor de albumina de 2,62g/dL (mediana do quartil 3 deste grupo), foi possível observar um aumento de 14,8 vezes na chance de desenvolver ETE. No entanto esta casuística foi pequena e insuficiente para dar continuidade a este tipo de análise.

Um estudo publicado por Olson *et al* (2014)⁵⁴, analisou uma coorte de eventos isquêmicos cerebrais. Como em nosso estudo, encontrou associação entre hipoalbuminemia e ETE, mas também associada a inflamação (elevação da PCR). Recentemente Weng *et al* (2018)⁵⁵ demonstraram, em uma coorte asiática de 2562 pacientes, que aqueles que apresentam ETE tinham baixos níveis séricos de hemoglobina, plaquetas e albumina.

A albumina é uma proteína de 65kDa que representa mais da metade das proteínas séricas. Dentre suas funções fisiológicas estão o transporte de partículas endógenas e exógenas, ação anti-inflamatória, antioxidante, anticoagulante e anti-agregante plaquetária. Desempenha um papel fundamental nas trocas líquidas transmembrana entre o setor intravascular e o interstício. O nível fisiológico da albumina é entre 3,5 e 5g/dL mas o valor limiar que define um nível patológico pode

variar entre os métodos de dosagem. Nas DII, as principais causas para a hipoalbuminemia seriam redução da síntese pela má absorção, aumento do catabolismo e perda luminal intestinal.⁵⁶ A mensuração da albumina sérica ao diagnóstico e durante o curso das DII é de grande importância. Estudos associam níveis baixos de albumina à doença mais severa e de pior prognóstico. A albumina sérica se mostra ainda como um fator preditivo de resposta à terapia com anti-TNF, cuja a hipoalbuminemia é associada à depuração mais acelerada da droga e desfechos clínicos menos favoráveis.^{57,58}

Mais recentemente, um estudo que avaliou a influência, *in vitro*, da albumina sérica na hemostasia evidenciou seu efeito antitrombótico quando encontrado em concentrações séricas fisiológicas ou elevadas. De acordo com este estudo, na hemostasia primária, a albumina atuaria como um anticoagulante, devido à sua capacidade de ligar-se à epinefrina exposta no endotélio, revestindo o tecido e inibindo a deposição de plaquetas.^{56, 58, 59}

Outros mecanismos relacionados à influência da albumina na hemostasia são descritos, mas não totalmente compreendidos:

- A albumina é capaz de se ligar ao ácido araquidônico, o que causaria uma ação inibitória na agregação plaquetária, uma vez que as citoxigenações derivadas das plaquetas seriam privadas de seu substrato (ácido araquidônico) e não poderiam formar o tromboxano A₂.^{56,60}
- A albumina também pode ser capaz de induzir, de maneira dependente e proporcional a sua concentração, a formação de óxido nítrico em macrófagos, um potente inibidor plaquetário. Quando ligada à prostaciclina (inibidor da agregação plaquetária), a albumina impede sua degradação, o que potencializaria seu efeito antiplaquetário.⁶¹
- A albumina parece estar relacionada ao fibrinogênio. O estudo de Dag Winstedt (2013), com o objetivo de avaliar a resposta de pacientes que desenvolveram coagulopatia dilucional após administração de coloides, comparando o colóide natural (albumina) com os sintéticos, demonstrou que a coagulopatia dilucional induzida naqueles que receberam albumina foi mais efetivamente revertida após a adição de fibrinogênio concentrado.⁶²

Uma recente revisão sobre hipoalbuminemia apontou a associação da depleção sérica desta proteína a uma maior ocorrência de eventos isquêmicos cerebrais e cardiovasculares.⁵⁶

Apesar das evidências de risco tromboembólico nos portadores de DII, somente em 2008 o American College of Chest Physicians recomendou a profilaxia antitrombótica especificamente aos pacientes portadores de DII hospitalizados.³⁷ Parte de nosso estudo contemplou um período prévio a esta recomendação formal, o que poderia explicar o número de pacientes hospitalizados por DII sem profilaxia antitrombótica.

Este estudo foi o primeiro a demonstrar a importância da albumina como um possível marcador de risco para ETE em pacientes com DII ativa. Entretanto tivemos limitações que devem ser consideradas antes da interpretação destes resultados. Estudos prospectivos com uma amostra maior de pacientes, devidamente desenhados para identificar tais variáveis, são necessários para corroborar nossos achados.

A dosagem de albumina sérica é um exame simples e acessível, assim poderia ser utilizada na estratificação de risco para ETE em pacientes com DII ativa, especialmente naqueles em terapia ambulatorial.

3. CONCLUSÃO

A prevalência de ETE identificada nos pacientes admitidos por DII ativa, sem tromboprolifaxia, foi relevante. Nos pacientes com ETE, os níveis de albumina foram significativamente menores. Hipoalbuminemia foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento de ETE nesta população.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giannotta M, Tapete G, Emmi G, Silvestri E, Milla M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? [published online ahead of print Apr 2, 2015]. *Thromb J*. doi:10.1186/s12959-015-0044-2.
2. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van G, James OA, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11(1):3-25.
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017;11(6):649-70.
4. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: therapeutic implications. *Journal of Digestive Disease*, 2005;6:6-9.
5. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1505-17.
6. Rogler G, Biedermann L, Scharl M. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: microbiota, epigenetics and common signalling pathways. [published online ahead of print Mar 22, 2018]. *Swiss Med Wkly*. doi: 10.4414/smw.2018.14599.
7. Geary RB. IBD and Environment: Are There Differences between East and West. *Dig Dis*, 2016;34:84–89.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 1940-2010. Rio de Janeiro, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2018.
9. Parenten JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, Silva RM, et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol*, 2015;21(4):1197-1206
10. Jornada do Paciente com Doença Inflamatória Intestinal. Estudo quantitativo e qualitativo sobre a vida do paciente com DII no Brasil. Associação Brasileira de Retocolite e Doença de Crohn, 2017.

11. Poli DD. Impacto da raça e ancestralidade na apresentação e evolução da doença de Crohn no Brasil [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; Faculdade de Medicina; 2007.
12. Harbord M, Annese A, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Muri K, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;10(3):239–54.
13. Karlinger K, Györke T, Makö E, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology* 2000;35:154-167.
14. Barga JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1936;1:17-31.
15. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;4:542-8.
16. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;7:617-28.
17. Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:713-8
18. Papa A, Gerardi V, Marzo M, Felice C, Rapaccini GL, Gasbarrini A. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: Focus on prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2014;12:3173-79.
19. Novotny DA, Rubin RJ, Slezak FA, Porter JA. Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel disease. Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 1992;35:193-6
20. Levy PJ, Tabares AH, Olin JW. Lower extremity arterial occlusions in young patients with Crohn's colitis and pre-mature atherosclerosis: Report of six cases. *Am J Gastroenterol* 1997;92:494-7.
21. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica: Hemostasia e Coagulação. 11ª edição. São Paulo; 2006. Cap 36, pag 461-62.
22. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Thrombosis and inflammatory bowel disease- the role of genetic risk. *World J Gastroenterol*, 2008;14(28): 4440-44.

23. Mutlu B, Ermeydan CM, Enç F, Fotbolcu H, Dermikol O, Bayrak F, et al. Acute myocardial infarction in a young woman with severe ulcerative colitis. *Int J Cardiol* 2002;83:183-5.
24. Koutroubakis IE. The relationship between coagulation state and inflammatory bowel disease: current understanding and clinical implications. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015;11(4):1-10.
25. Bodegraven AA. Haemostasis in inflammatory bowel diseases: clinical relevance. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 2003;(239):51-62.
26. McKenna NP. Analysis of postoperative venous thromboembolism in patients with chronic ulcerative colitis: is it the Disease or the operation? *Diseases of the Colon & Rectum* 2017;60:714-29.
27. Owczarek D, Undas A, Foley JH, Nesheim ME, Jablonski K, Mach T. Activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) is associated with inflammatory markers in inflammatory bowel diseases: TAFIa level in patients with IBD. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012;6:13-20.
28. Magro F, Soares JB, Fernandes D. Venous thrombosis and prothrombotic factors in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:4857-72.
29. Collins CE, Cahill MR, Newland AC, Rampton DS. Platelets circulate in an activated state in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106:840-5.
30. Danese S, Katz J, Sajbenj S, Papa A, Gasbarrini A, Vecchi M, et al. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut* 2003;52:1435-41.
31. Andoh A, Tsujikawa T. Elevated Circulating Platelet-Derived Microparticles in Patients with Active Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2042-8.
32. Singh U, Devaraj S, Jialal I. C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005;25(10):2216-21.
33. Danese S, Sgambato A, Papa A, Scaldaferri F, Pola R, Sans M, et al. Homocysteine triggers mucosal microvascular activation in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterology* 2005;100:886-95.

34. Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Jornal Crohn's Colitis*, 2013;7(9):723-9.
35. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus Statements on the Risk, Prevention, and Treatment of Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 2014;146:835–848
36. W Miehsler, W Reinisch, E Valic, W Osterode, W Tillinger, T Feichtenschlager, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*, 2004;53:542-548.
37. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381-453.
38. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014;146:835-848.
39. Andrade EO, Bindá FA, Silva AM, Costa TD, Fernandes MC. Risk and prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals in the city of Manaus, Brazil. *J Bras Pneumol*, 2009;35(2)114-21.
40. Vazquez FJ, Posadas-Martinez ML, Vicens J, González BQF, Giunta DH. Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Thromb J*, 2013;11(1):16, 1-16).
41. Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997.
42. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus of the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colites*, 2010;4(1)28-62.

43. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2012;6(10):965-90.
44. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
45. Truelove SC, Witts LF. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;5:1041-48.
46. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(Suppl A):5A-36A.
47. World Health Organ. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. 1995;854:1-452.
48. Pawlotsky Y, Goasguen J, Guggenbuhl P, Veillard E, Jard C, Pouchard PM, et al. An Erythrocyte Sedimentation Rate Adjusted for the Hematocrit and Hemoglobin Concentration. *Am J Clin Pathol*, 2004;122:802-10.
49. Andrade AR, Barros LL, Azevedo MFC, Carlos AS, Damião AOMC, Sipahi AM, et al. Risk of thrombosis and mortality in inflammatory bowel disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 2018;9(4):142.
50. Nguyen GC, Sam J. Risk prevalence of venous thromboembolism and its mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterology* 2008,103:2272-80.
51. Levitt DG, Levitt MG. Protein losing enteropathy: comprehensive review of the mechanistic association with clinical and subclinical disease states. *Clin Exp Gastroenterol* 2017, 10:147-168.
52. Rex DK. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with IBD. Reviewing Nguyen GC et al. *Gastroenterology* 2014;3:825-48.
53. Nguyen GC, Sharma S. Feasibility of venous thromboembolism prophylaxis during inflammatory bowel disease flares in the outpatient setting: a decision analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2182-89.
54. Olson NC, Cushman M, Lutsey PL, et al. Inflammation Markers and Incident Venous Thromboembolism: the REasons for Geographic And Racial

- Differences in Stroke (REGARDS) Cohort. *J Thromb Haemost* 2014;12:1993-2001.
55. Weng M, Park SH, Matsuoka K, Tung C, Lee JY, Chang C, et al. Incidence and Risk Factor Analysis of Thromboembolic Events in East Asian Patients With Inflammatory Bowel Disease, a Multinational Collaborative Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2018;24(8),1791-800.
56. Arques S. Albumine sérique et maladies cardiovasculaires: une revue approfondie de la littérature. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2018;67:82-90.
57. Lichtenstein GR, McGovern DPB. Using Markers in IBD to Predict Disease and Treatment Outcomes: Rationale and a Review of Current Status. *The American Journal of Gastroenterology Supplements*, 2016;(3),17-26.
58. Khan N, Patel D, Shah Y, Trivedi C, Yang Y. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 2017;23(45): 8008-16.
59. Paar M, Rossmann C, Nussold C, Wagner T, Schlagenhaut A, Leschnik B, et al. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood. [published online ahead of print Aug 11, 2017]. *PLoS*. doi:12(8):e0182997
60. Jorgensen KA, Stoffersen E. On the inhibitory effect of albumin on platelet aggregation. *Thromb Res*, 1980;17:13-8.
61. Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Cushman M. Serum albumin and risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 2010;104:100-4.
62. Winstedt D, Hanna J, Schott U. Albumin-induced coagulopathy is less severe and more effectively reversed with fibrinogen concentrate than is synthetic colloid-induced coagulopathy. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013;73(2):161-9.

5. ANEXOS

Anexo 1: Índice de Atividade de Doença de Crohn de Harvey Bradshaw Simplificado

Variável	Descrição	Escore
1	Bem Estar Geral	0= muito bom 1= bom 2= ruim 3= muito ruim 4= péssimo
2	Dor Abdominal	0= nenhum 1= leve 2= moderado 3= severo
3	Nº de evacuações líquidas/ dia	1 x número de evacuações
4	Massa Abdominal	0= nenhuma 1= duvidosa 2= bem definida 3= bem definida e dolorosa
5	Complicações	1 ponto / item . artralgia . uveíte . eritema nodoso . úlceras aftóides . pioderma gangrenoso . fissura anal . fístula anal . abscesso

Interpretação: Remissão: ≤ 4 pontos. Resposta: queda ≥ 3 pontos.

Anexo 2: Índice de Atividade de Retocolite Ulcerativa de Truelove e Witts

Pontuação	1	2	3
Número de evacuações ao dia	< 4	4 – 6	> 6
Sangue nas fezes	Ausente	Escasso	Abundante
Temperatura axilar	< 37°C	36 – 37,5°C	> 37,5°C
Frequência cardíaca	<80 bpm	80 – 90 bpm	> 90 bpm
Hemoglobina (masc)	> 14 g/dL	10-14 g/dL	< 10 g/dL
Hemoglobina (fem)	> 12 g/dL	9 – 12 g/dL	< 9 g/dL
VHS	< 20	20 - 30	> 30

VHS: Velocidade de Hemossedimentação; BPM: batimentos por minuto.

Interpretação: Remissão: ≤ 6 pontos, Doença Leve: 7-10 pontos, Doença Moderada: 11-14 pontos, Doença Grave: >14 pontos.

Anexo 3: Classificação de Montreal

Doença de Crohn		
Idade ao Diagnóstico (A)	A1	≤ 16 anos
	A2	17 – 40 anos
	A3	≥ 41 anos
Localização da Doença (L)	L1	Íleo terminal
	L2	Cólon
	L3	Ileocolônica
	L4	TGI superior
Comportamento da Doença (B)	B1	Não estenosante / Não penetrante
	B2	Estenosante
	B3	Penetrante
Retocolite Ulcerativa		
Extensão de cólon comprometida (E)	E1	Limitada ao reto
	E2	Envolvimento até o ângulo esplênico
	E3	Envolvimento além do ângulo esplênico

TGI: Trato gastrointestinal.