MARCELO ASSIS ROCHA

**Caracterização tecidual miocárdica por ressonância magnética
cardiovascular em pacientes com doença de Crohn**

São Paulo

2021

MARCELO ASSIS ROCHA

**Caracterização tecidual miocárdica por ressonância magnética
cardiovascular em pacientes com doença de Crohn**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Dr. César Higa Nomura

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rocha, Marcelo Assis

Caracterização tecidual miocárdica por ressonância magnética cardiovascular em pacientes com doença de Crohn / Marcelo Assis Rocha. -- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Radiologia.

Orientador: César Higa Nomura.

Descritores: 1. Doença de Crohn 2. Doenças
inflamatórias intestinais 3. Inflamação
4. Cardiomiopatias 5. Disfunção ventricular
6. Imageamento por ressonância magnética

USP/FM/DBD-238/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Doença de Crohn.....	14
1.2 Doença de Crohn e acometimento cardiovascular.....	16
1.3 Ressonância magnética cardiovascular e avaliação tecidual miocárdica.....	19
1.4 Racional do estudo.....	22
2 OBJETIVOS.....	25
2.1 Objetivo principal.....	25
2.2 Objetivos secundários.....	25
3 MÉTODOS.....	27
3.1 Desenho do estudo.....	27
3.2 Casuística.....	27
3.2.1 Seleção.....	27
3.2.2 Critérios de inclusão.....	27
3.2.3 Critérios de exclusão.....	27
3.2.4 Cálculo amostral.....	28
3.2.5 Amostragem.....	29
3.3 Avaliação endoscópica, clínica e laboratorial geral.....	30
3.4 Ressonância magnética cardiovascular.....	31
3.4.1 Protocolo de RMC.....	31
3.4.2 Análise das imagens.....	32
3.5 Aspectos éticos.....	39
3.6 Análise estatística.....	39

4 RESULTADOS.....	42
4.1 Caracterização da amostra.....	42
4.2 Características da amostra.....	43
4.2.1 Características gerais da amostra.....	43
4.2.2 Características dos pacientes com doença de Crohn.....	44
4.3 Avaliação da ressonância magnética cardiovascular.....	47
5 DISCUSSÃO.....	53
5.1 Limitações.....	55
6 CONCLUSÕES.....	58
7 ANEXOS.....	60
7.2 Anexo A – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa..	60
7.2 Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	63
7.3 Anexo C – Exemplos de avaliação tecidual miocárdica de alguns casos.....	66
8 REFERÊNCIAS.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC	Doença de Crohn
RCU	Retocolite ulcerativa ou colite ulcerativa
AINE	Anti-inflamatório não-esteroidal
DII	Doença inflamatória intestinal
MEI	Manifestações extraintestinais
PCR	Proteína C reativa
VHS	Velocidade de hemossedimentação
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
IL-6	Interleucina-6
LPS	Lipopolissacarídeos
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade
RAGE	Receptores para produtos finais da glicação avançada
RMC	Ressonância magnética cardiovascular
RTM	Realce tardio miocárdico
MOLLI	<i>Modified Look-Locker Inversion recovery</i>
VEC	Volume extracelular
DCV	Doença cardiovascular
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
DRC	Doença renal crônica
AR	Artrite reumatoide
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
ES	Esclerose sistêmica
SES-CD	<i>Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</i>
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>

CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
SSFP	<i>Steady-state free precession</i>
SGC	<i>Strain</i> global circunferencial
SGR	<i>Strain</i> global radial
SGL	<i>Strain</i> global longitudinal
DP	Desvio padrão
N	Frequência absoluta
IMC	Índice de massa corporal
Bpm	Batimentos por minuto
VDFVEi	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela área de superfície corporal
VSFVEi	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado pela área de superfície corporal
MVEi	Massa do ventrículo esquerdo indexada pela área de superfície corporal
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
ASC	Área de superfície corporal
Triplo IR	<i>Triple inversion recovery</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

dL	Decilitro
g	Grama
kg	Quilograma
L	Litro
m ²	Metros quadrados
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	Milisegundo
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
+	Mais
-	Menos
±	Mais ou menos
%	Por cento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática da sequência MOLLI de mapeamento T1 miocárdico.....	21
Figura 2 – Exemplo de análise do pós-processamento do <i>strain</i> pelo método <i>feature tracking</i> por RMC, com valores dentro dos limites da normalidade.....	35
Figura 3 – Exemplo de análise do pós-processamento do <i>strain</i> pelo método <i>feature tracking</i> por RMC, com piora da mecânica ventricular.....	36
Figura 4 – Exemplo de pós-processamento da sequência triplo IR.....	37
Figura 5 – Correlação entre inflamação sistêmica avaliada pela PCR, inflamação intestinal endoscópica e caracterização tecidual miocárdica avaliada pelo mapeamento T1 em pacientes com DC.....	38
Figura 6 – Correlação entre inflamação sistêmica avaliada pela PCR, inflamação intestinal endoscópica e caracterização tecidual miocárdica avaliada pelo mapeamento T1 em pacientes com DC.....	50
Figura 7 – Correlação entre o strain global circunferencial (GCS) e o strain global longitudinal (GLS) com a inflamação intestinal endoscópica (SES-CD) e a inflamação sistêmica (avaliada pela PCR).....	50
Figura 8 – T1 nativo global e VEC global miocárdicos de controles e pacientes com DC, estes subdivididos em relação aos tercís do escore de gravidade global.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes com doença de Crohn e controles.....44

Tabela 2 – Características relacionadas à doença de Crohn e resultados de exames laboratoriais.....46

Tabela 3 – Resultados da ressonância magnética cardiovascular, troponina I e galectina-3.....48

RESUMO

Rocha MA. *Caracterização tecidual miocárdica por ressonância magnética cardiovascular em pacientes com doença de Crohn* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUÇÃO: Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica do trato gastrointestinal que pode cursar com manifestações extraintestinais. Estudos têm evidenciado aumento da incidência de manifestações cardiovasculares em pacientes com DC em relação à população geral, podendo estar relacionado à inflamação crônica. Entretanto, não há até o momento nenhum estudo com caracterização tecidual miocárdica em fase subclínica nessa população. Nesse sentido, a presente investigação visa avaliar o tecido miocárdico e outras variáveis do estudo de ressonância magnética cardiovascular (RMC) em pacientes com DC em diferentes níveis de atividade inflamatória endoscópica. **MÉTODOS:** Foram incluídos 51 pacientes com DC e 20 controles voluntários. Todos os participantes foram submetidos a exame de RMC com meio de contraste paramagnético (gadolínio), utilizando técnica de caracterização tecidual miocárdica por mapa T1 (MOLLI) pré e pós-contraste, análise do volume extracelular (VEC) e estudo da mecânica ventricular (*strain*) pelo método de *feature tracking*. Os pacientes com DC possuíam exame de colonoscopia com avaliação da atividade inflamatória da doença (escore SES-CD) com até 3 meses da data da RMC. Todos os participantes foram ainda submetidos a avaliação clínica e laboratorial, com coleta de hemograma completo, PCR, albumina, troponina I e galectina-3. **RESULTADOS:** Os pacientes com DC apresentaram média de tempo de doença de 17 anos, mediana do valor do SES-CD de 7 (intervalo interquartil de 0 a 11,5), sendo que 51% da amostra apresentava atividade inflamatória moderada ou acentuada, e 61% comportamento penetrante da doença. Não houve diferença significativa entre os grupos com DC e controles em relação aos volumes e massa ventricular. Houve apenas um caso com realce tardio miocárdico de padrão não isquêmico, representado por um paciente com DC e atividade endoscópica moderada. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos DC e controle com relação aos valores do T1 nativo e VEC (T1 nativo de $912,0 \pm 28,4$ ms vs. $911,0 \pm 29,1$ ms, $p > 0,05$; e VEC de $25,7 \pm 2,8\%$ vs. $25,1 \pm 2,8\%$, $p > 0,05$, respectivamente). Observou-se piora do *strain* global circunferencial (SGC), radial (SGR) e longitudinal (SGL) em pacientes com DC que apresentavam maiores valores de SES-CD (SGL, por exemplo - controles: $-24,1 \pm 3,8\%$; DC remissão/atividade leve: $-22,6 \pm 3,7\%$; DC atividade moderada/accentuada: $-20,1 \pm 2,9\%$; $p < 0,05$). **CONCLUSÕES:** Pacientes com DC em atividade inflamatória aguda e sem doença cardiovascular conhecida não apresentaram evidências significativas de alterações do tecido miocárdico avaliadas pelo mapeamento T1 por RMC. No entanto, pacientes com DC e maior inflamação intestinal exibiram discreta piora da função / mecânica ventricular avaliada pelo método *feature tracking* da RMC.

Descritores: Doença de Crohn; Doença Inflamatória Intestinal; Inflamação; Cardiomiopatias; Disfunção Ventricular; Imageamento por Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Rocha MA. *Myocardial tissue characterization by cardiovascular magnetic resonance in patients with Crohn's disease* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

INTRODUCTION: Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract that may exhibit extraintestinal manifestations. Evidence shows increased incidence of cardiovascular manifestations in patients with CD compared to the general population, and it may be related to chronic inflammation. However, there is no study so far evaluating subclinical myocardial tissue changes in this population. Thus, the present investigation aims to analyze myocardial tissue and other variables by cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) in patients with CD at different levels of endoscopic inflammatory activity. **METHODS:** Fifty-one patients with CD and 20 voluntary controls were included. All participants underwent a CMR examination with paramagnetic contrast media (gadolinium) to analyze pre and post-contrast myocardial T1-mapping (MOLLI), extracellular volume (ECV), and ventricular mechanics (strain) by the feature tracking method. CD patients must have done a colonoscopy exam measuring endoscopic disease activity (SES-CD score) within 3 months from the CMR. All participants were also submitted to clinical and laboratory evaluation, with complete blood count, CRP, albumin, troponin I and galectin-3. **RESULTS:** Patients with CD had a mean disease duration of 17 years, a median SES-CD value of 7 (interquartile range 0-11.5), 51% exhibited moderate or severe endoscopic activity, and 61% had a penetrating behavior. There was no significant difference between CD patients and controls regarding ventricular volumes and mass. Only one individual with CD and moderate endoscopic activity exhibited a non-ischemic late gadolinium enhancement. No significant differences between CD and control groups were observed regarding the native T1 and ECV values (native T1 of 912.0 ± 28.4 ms vs. 911.0 ± 29.1 ms, $p > 0.05$; and ECV of $25.7 \pm 2.8\%$ vs. $25.1 \pm 2.8\%$, $p > 0.05$, respectively). Circumferential, radial and longitudinal global strain worsening was observed in CD patients with higher SES-CD values (e.g, GLS - controls: $-24.1 \pm 3.8\%$; CD in remission/mild activity: $-22.6 \pm 3.7\%$; CD with moderate/severe activity: $-20.1 \pm 2.9\%$; $p < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Patients with CD, acute inflammatory activity and no known cardiovascular disease do not seem to exhibit significant evidence of myocardial tissue alterations assessed by CMR T1 mapping. However, patients with CD and greater intestinal inflammation may exhibit mild worsening of ventricular function/mechanics assessed by CMR feature tracking.

Descriptors: Crohn Disease; Inflammatory Bowel Disease; Inflammation; Cardiomyopathies; Ventricular Dysfunction; Magnetic Resonance Imaging.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença de Crohn

Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica do trato gastrointestinal que evolui com surtos e remissões, e determina dano intestinal progressivo. Pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal, mais comumente o íleo terminal e o cólon, e a inflamação é tipicamente segmentar, assimétrica e transmural. A maior parte dos pacientes tem apresentação clínica com o fenótipo inflamatório da doença e, com o tempo, podem surgir complicações como estenoses, fístulas e abscessos, muitas vezes necessitando de tratamento cirúrgico. As estratégias atuais de tratamento visam promover uma remissão prolongada da doença, de modo a frear a história natural da doença e prevenir complicações¹.

A DC tipicamente acomete indivíduos entre a segunda e quarta décadas de vida, com um outro menor pico de incidência entre os 50 e 60 anos de idade, sem uma distribuição específica entre os sexos em adultos². Observa-se ainda um crescimento constante da incidência e da prevalência da doença na maior parte do mundo, com destaque para as regiões desenvolvidas (Canadá, norte da Europa, Nova Zelândia, Austrália e Estados Unidos)².

A interação entre suscetibilidade genética, fatores ambientais e microflora intestinal, levando a uma resposta imune anormal na mucosa e comprometimento da função de barreira epitelial intestinal, é o mecanismo que se acredita atualmente desencadear a DC¹.

A apresentação clínica da DC tende a ser heterogênea e insidiosa, e depende do local acometido, da intensidade da inflamação e do comportamento da doença. O cenário mais comum, no entanto, é um indivíduo jovem que apresenta dor no quadrante inferior direito do abdome, diarreia crônica e perda de peso, podendo haver ainda fadiga e anorexia. Em casos de envolvimento do cólon, sangramento retal ou diarreia com sangue podem dominar o quadro clínico. Um terço dos casos pode se apresentar com doença perianal³.

O diagnóstico da DC não é dado por um único padrão de referência. Se baseia na combinação de parâmetros clínicos, bioquímicos, fecais, radiológicos, endoscópicos e histológicos⁴. Tabagismo e história familiar são fatores de risco conhecidos. Alguns dos principais diagnósticos diferenciais que se impõem são: retocolite ulcerativa (RCU), enterocolite infecciosa, colite microscópica, tuberculose intestinal, doença de Behçet e enteropatia associada a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs).

Após estabelecido o diagnóstico, há uma ampla investigação clínica e com exames complementares, cujo objetivo é avaliar a intensidade da atividade inflamatória, gravidade, localização, extensão e comportamento (classificado nos tipos inflamatório, estenosante, fistulizante ou perianal) da doença, de modo a traçar o fenótipo do paciente. Tanto no diagnóstico e estadiamento inicial da doença, quanto no seu seguimento, a colonoscopia tem papel relevante pela sua acurácia diagnóstica e devido ao fato de a cicatrização da mucosa representar um importante objetivo do tratamento atualmente, uma vez que sintomas clínicos não são confiáveis para aferir atividade de doença^{1,4}. Persistência subclínica da inflamação que ocorre durante períodos de remissão clínica da doença é uma hipótese levantada para explicar o desenvolvimento de complicações (estenoses, fístulas e abscessos) e do dano intestinal progressivo⁵.

Embora, junto à RCU, a DC seja conhecida como uma doença inflamatória intestinal (DII), ela deve ser entendida como uma desordem sistêmica⁶, que afeta não somente o trato gastrointestinal. Sabe-se que pacientes com DC estão sob maior risco de neoplasias intestinais e extraintestinais (linfoma, melanoma, neoplasias de pele não-melanoma e do trato urinário, por exemplo)^{7,8}. Além disso, existem ainda as complicações extraintestinais e as manifestações extraintestinais (MEI). A diferença entre essas reside no fato de as complicações extraintestinais derivarem da doença intestinal, como as deficiências de micronutrientes (que podem acometer diversos sistemas) decorrente da má-absorção, osteoporose, neuropatia periférica, nefrolitíase, cálculos biliares e efeitos adversos de medicações relacionadas ao tratamento da doença. Já as MEI podem ou não preceder o diagnóstico da doença e podem estar relacionadas ou não à atividade inflamatória, mas não derivam diretamente da doença intestinal. Até 50% dos

pacientes apresentam manifestações cutâneas, articulares ou oculares que podem preceder o diagnóstico. Eritema nodoso e a artrite pauciarticular de grandes articulações são MEI que estão relacionadas à atividade inflamatória intestinal. As artropatias axiais e a colangite esclerosante primária, por outro lado, ocorrem independentemente da atividade da doença^{1,6}. A incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com DII, dentre elas a DC, é discretamente maior do que na população geral⁹.

A patogênese das MEI ainda não é bem entendida e necessita de mais estudos. Acredita-se que a mucosa gastrointestinal doente dispare resposta imune em sítios extraintestinais devido a determinantes antigênicos similares (entre bactérias intestinais e a sinóvia, por exemplo)¹⁰⁻¹³. Associado a isso, fatores genéticos parecem estar relacionados ao desencadeamento de resposta imune em alguns órgãos⁶. Embora ainda incertos, esses mecanismos ajudam a entender o caráter sistêmico da DC.

1.2 Doença de Crohn e acometimento cardiovascular

Dentre as manifestações sistêmicas da DC, daremos ênfase ao envolvimento cardiovascular.

Bunu et al.¹⁴ lista em seu artigo de revisão diversas formas de acometimento cardiovascular nas DII: pericardite, miocardite, tromboembolismo arterial e venoso, disfunção do ventrículo esquerdo, arritmias e desordens de condução, endocardite infecciosa, valvopatias e arterite de Takayasu. Esse mesmo artigo ainda reúne os mecanismos patogênicos sugeridos na literatura para justificar essas manifestações cardiovasculares.

O discreto aumento na incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com DII em relação a população geral é suportado por outro estudo¹⁵ que verificou que fatores de risco cardiovasculares tradicionais para doenças cardiovasculares (como por exemplo, hipertensão e diabetes) são menos prevalentes entre os pacientes com DII. Embora o envolvimento cardiovascular na DII seja menos frequente em relação a outras MEI, ele não deve ser ignorado,

pois são relevantes as consequências de um diagnóstico tardio e de um tratamento inadequado.

A pericardite é a mais comum dentre as MEI cardiovasculares em pacientes com DII^{16,17}, correspondendo a 70% do total de complicações cardiovasculares. A prevalência estimada de pericardite é de 0,19% em pacientes com DC e 0,23% em pacientes com RCU¹⁸.

Embora controverso, muitos são os estudos que relatam associação positiva entre DII e doença isquêmica do coração¹⁹. O conhecimento atual da patogênese dos eventos aterotrombóticos e tromboembólicos arteriais (doença isquêmica cardíaca, acidente vascular cerebral, dentre outros) nas DII se baseia principalmente na inter-relação existente entre esses eventos, com a aterogênese e a inflamação sistêmica.

Dentre os fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular (sexo masculino, idade > 55 anos, tabagismo, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença renal crônica), idade avançada e obesidade tem prevalência reduzida entre pacientes com DII²⁰. Por outro lado, indivíduos com DII apresentam maior frequência de outros fatores não tradicionais associados com maior risco de eventos cardiovasculares: hiperhomocistemia, leucocitose, anemia, terapia com corticosteroide, trombocitose, níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS)²¹.

Já é conhecida a relação entre inflamação crônica e disfunção endotelial na aterogênese, que representa um dos principais fatores envolvidos no tromboembolismo arterial. Schicho et al.²² em seu artigo de revisão enumera as evidências que mostram que a PCR, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a interleucina-6 (IL-6) são moléculas relacionadas tanto à aterogênese, quanto às DII, e seus níveis séricos aumentados nesta população podem justificar a aterogênese acelerada entre esses pacientes.

Múltiplos mecanismos podem contribuir para a manutenção da inflamação crônica no contexto das DII. Pacientes com essa condição se caracterizam por apresentar quebra da barreira intestinal, o que permite a entrada de produtos microbianos (lipopolissacarídeos (LPS) e outras endotoxinas) na corrente sanguínea. LPS são conhecidos por induzir a expressão de citocinas pró-

inflamatórias, alterar a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e ativar macrófagos, o que contribui para a disfunção endotelial, formação de células espumosas e aterosclerose²². A obesidade, se presente, também contribui para o estado pró-inflamatório pela produção de alguns mediadores: leptina, resistina e adiponectina (citocinas pró-inflamatórias). A gordura mesentérica também produz citocinas pró-inflamatórias nesse cenário, como o TNF- α e a IL-6²³.

A microbiota intestinal nas DII se caracteriza por apresentar composição anormal (perda da diversidade microbiana), o que se associa com alteração da regulação do sistema imune^{24,25} e está ainda relacionada ao processo de aterosclerose e ao aumento da ativação de plaquetas pela redução dos níveis de N-óxido de trimetilamina e indução da expressão de receptores Toll-símile 2 e 4. Evidências mostram ainda que microrganismos podem ainda influenciar a pressão arterial na DII^{26,27}. A calprotectina é outro marcador que tem sido ligado à atividade inflamatória da DII e ao aumento do risco de eventos cardiovasculares. Ela se liga aos receptores Toll-símile 4, que por sua vez amplifica a inflamação e a aterosclerose. A calprotectina ainda se liga a receptores para produtos finais da glicação avançada (RAGE) que promovem a mediação da disfunção de cardiomiócitos²⁸.

Outro achado relacionado a eventos aterotrombóticos e tromboembólicos arteriais é a maior instabilidades de placas ateromatosas em pacientes com DC quando comparados à população geral, fato relacionado ao polimorfismo do gene NOD2/CARD15²⁹.

A ocorrência de miocardite entre indivíduos com DII também é avaliada na literatura. Um outro estudo dinamarquês³⁰ verificou um risco total de miocardite de 4,6 por 100.000 anos de risco em pacientes com DII. Comparada com o grupo controle do estudo, a razão de taxas de incidência foi de 8,6 para pacientes com DC e de 2,6 para pacientes com RCU, embora a incidência seja baixa.

Alguns estudos avaliaram a prevalência de insuficiência cardíaca em pacientes com DII. Um deles evidenciou um aumento do risco em 2,03 vezes em pacientes com DII e em 2,51 vezes em usuários de corticosteroides sistêmicos, quando comparados ao grupo controle³¹. Um outro estudo mostrou um aumento

do risco de primeira internação hospitalar por insuficiência cardíaca em pacientes com DII, com risco 2,5 vezes maior durante períodos de atividade de doença (atividade persistente ou em crise)³².

Deve-se mencionar ainda que o tratamento das DII envolve a utilização de medicamentos que se associam a complicações cardiovasculares. As cinco principais classes de medicamentos utilizados no tratamento das DII são: aminossalicilatos, corticosteroides, imunossupressores (azatioprina, mercaptopurinas e metotrexato), inibidores da calcineurina (ciclosporina) e anticorpos monoclonais (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, dentre outros)³³. Bunu et al.¹⁴ mostra em sua revisão que todas essas medicações podem ter, em maior ou menor grau, associação com diversos tipos de complicações cardiovasculares, como: hipertensão, dislipidemia, aterosclerose acelerada e síndromes coronarianas agudas, tromboembolismo, piora da insuficiência cardíaca, arritmias e pericardites ou miocardites.

Dentre todas as possibilidades aqui expostas de acometimento cardiovascular pela DC, destacamos a pericardite / miocardite, as principais em termos de incidência, e a insuficiência cardíaca, entidades que podem ser muito bem investigadas por meio de ressonância magnética.

1.3 Ressonância magnética cardiovascular e avaliação tecidual miocárdica

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é cada vez mais usada para investigar a etiologia de cardiomiopatias. Sua natureza tridimensional somada à boa resolução espacial e excelente resolução de contraste permitem medidas acuradas de função e morfologia cardíacas de maneira relativamente independente das características físicas do paciente, da disponibilidade de janela de avaliação e sem exposição à radiação ionizante, quando comparada a outros métodos³⁴. Avanços recentes em RMC providenciaram o potencial de também avaliar e quantificar a composição tecidual miocárdica³⁵.

A técnica de realce tardio miocárdico (RTM) tem valor relevante no diagnóstico diferencial não-invasivo de cardiomiopatias isquêmicas e não-isquêmicas, com base principalmente na localização e envolvimento transmural

do acometimento miocárdico. As imagens de RTM evidenciam a diferença do tempo de recuperação da magnetização longitudinal (T1) entre áreas de fibrose focal, que apresentam encurtamento do T1 devido ao acúmulo extracelular do meio de contraste à base de gadolínio, e áreas de miocárdio normal, que apresentam T1 mais longo em função da rápida passagem do gadolínio³⁵. Trata-se de uma avaliação qualitativa de alteração do sinal do miocárdio, que se baseia em áreas normais para detecção de áreas alteradas (ou com realce tardio). Esse fato, de certa forma, representa uma limitação do método, uma vez que a fibrose miocárdica difusa pode não ser detectada devido à ausência de áreas de miocárdio normal para comparação e devido à resolução espacial do método não permitir detecção de áreas microscópicas de alteração de sinal. Outra limitação da técnica é que a quantificação de fibrose (apesar dos diversos recursos de pós-processamento para quantificação de RTM), pode ser desafiadora, sobretudo em áreas de fibrose menos evidente, podendo limitar a reprodutibilidade do método e afetar o acompanhamento evolutivo de doentes.

Diferentemente do RTM, o mapeamento T1 miocárdico mede o tempo de recuperação da magnetização longitudinal (T1), que é determinado pelo quão rápido ocorre o reequilíbrio dos *spins* avaliados após serem excitados por um pulso de radiofrequência. Em 1970, Look e Locker propuseram um método para medir o T1 por meio da aquisição de dados sucessivos de ressonância magnética (RM) após inversão da magnetização³⁶. Esse método foi posteriormente refinado e os tempos de aquisição reduzidos. A sequência de pulso denominada *Modified Look-Locker Inversion recovery* (MOLLI) permite a medida do T1 em uma única apneia durante 17 batimentos sucessivos do coração e se tornou o mais popular método de mapeamento T1³⁷. Variações do esquema de aquisição da sequência MOLLI foram propostos de modo a permitir tempos ainda menores de apneia e redução da sensibilidade às alterações da frequência cardíaca, chegando ao que se conhece atualmente de esquema 5(3)3. Trata-se de uma aquisição de 8 imagens em 11 batimentos cardíacos, sendo 5 imagens adquiridas em 5 ciclos cardíacos consecutivos, seguida de uma pausa de 3 ciclos cardíacos e, por fim, a aquisição de 3 imagens em 3 ciclos consecutivos (Figura 1).

Figura 1 – Representação esquemática da sequência MOLLI de mapeamento T1 miocárdico.

Legenda: esse protocolo aplica dois pulsos de inversão para adquirir 8 imagens em 11 batimentos cardíacos (esquema 5(3)3). Para efeitos de exemplificação a curva laranja se refere a uma área de infarto miocárdico e elevados valores de T1 nativo (ms). A curva verde se refere a uma área de miocárdio normal, com valor de T1 nativo normal (ms). Adaptado de Haaf *et al.*³⁸

O mapeamento T1 é representado por uma imagem paramétrica na qual cada *pixel* apresenta sinal proporcional ao T1 absoluto da área aferida, de modo a formar um mapa paramétrico (ou seja, cálculo do T1 pixel a pixel). Essa característica contorna certas limitações da sequência de RTM, como o janelamento (alteração do centro e da largura da escala de cinza) inadequado da imagem e a inadequada anulação do sinal miocárdico na aquisição da sequência, e permite a quantificação direta dos valores de T1. Deve-se reforçar, no entanto, que o mapeamento T1 apresenta limitações. É sensível a artefatos de movimento e a pacientes que não suportem apneia adequada, afinal, a resolução temporal da aquisição é limitada. Os mapeamentos T1 somente podem ser comparados se adquiridos pela mesma técnica (MOLLI, por exemplo), em aparelhos de mesmo campo magnético e se pós-processados com a mesma metodologia³⁹. Em resumo, o rigor técnico com as variáveis relacionadas ao método deve ser respeitado de modo a obter valores fidedignos.

As variáveis mais relevantes atualmente extraídas do mapeamento T1 são os valores do T1 nativo miocárdico (sem injeção de meio de contraste) e do volume extracelular (VEC). Para o cálculo do VEC (interstício e matriz

extracelular), além dos valores do T1 nativo e T1 pós-contraste do miocárdio, utiliza-se ainda os valores do T1 nativo e pós-contraste do sangue da cavidade ventricular esquerda, e do hematócrito, assumindo a premissa de que este representa a fração celular do sangue (onde não há distribuição do gadolínio).

Meios de contraste à base de gadolínio se distribuem no espaço extracelular e encurtam o T1 do miocárdio de maneira proporcional à sua concentração naquele local³⁵. Áreas de fibrose ou cicatrizes miocárdicas (onde há aumento relativo do interstício / espaço extracelular), portanto, irão exibir menores valores de T1 após administração do gadolínio.

Duas condições biológicas são as mais comumente relacionadas ao aumento do T1 nativo miocárdico: o edema (aumento da água no tecido, tanto na região intracelular, quanto na extracelular, como evidenciado na inflamação ou no infarto miocárdico agudo) e o aumento do espaço intersticial (fibrose relacionada ao infarto ou à cardiomiopatias, e depósito amiloide da amiloidose, por exemplo). Outras duas condições são as mais comumente relacionadas à redução do valor do T1 nativo: depósito de gordura (doença de Anderson-Fabry ou metaplasia lipomatosa do infarto miocárdico crônico, por exemplo) e sobrecarga férrica (na hemocromatose, por exemplo)³⁸.

Conforme demonstrado na revisão de Haaf et al.³⁸, a utilização clínica do mapeamento T1 tem sido objeto de amplo estudo, com resultados iniciais promissores em diversas doenças cardíacas, como a miocardite aguda, a cardiomiopatia de Takotsubo, o infarto agudo e crônico do miocárdio, a amiloidose, as cardiomiopatias hipertrófica e dilatada, a insuficiência cardíaca (com fração de ejeção preservada e reduzida), bem como as doenças sistêmicas com envolvimento cardíaco, como a artrite reumatoide e a esclerose sistêmica. Mais pesquisas acerca da utilização clínica do mapeamento T1 miocárdico ainda são necessárias, no entanto, sobretudo no que se refere a avaliação prognóstica a longo prazo e impacto no tratamento.

1.4 Racional do estudo

Com base no conhecimento exposto, observamos que a DC é uma DII com franco caráter sistêmico. Dentre as diversas MEI, estão as cardiovasculares, que apresentam incidência aumentada nesses pacientes em comparação com a população geral^{15,30-32}. A inflamação sistêmica decorrente da DC parece ser a grande responsável pela morbimortalidade cardiovascular desse grupo, sendo que as doenças cardíacas relacionadas a essa morbimortalidade comumente cursam com alterações teciduais miocárdicas e, portanto, são passíveis de avaliação não invasiva por RMC. O mapeamento T1 é uma relevante ferramenta da RMC para essa avaliação e mostra resultados promissores na detecção de alterações em fase subclínica⁴⁰. Não existem estudos na literatura, até o presente momento, que investiguem alterações teciduais miocárdicas em fase subclínica por RMC em pacientes com DC. Essa investigação tem o potencial de adicionar conhecimento no entendimento da patogênese das doenças cardiovasculares pela inflamação sistêmica, pode permitir detecção de alterações miocárdicas em fase subclínica e, eventualmente, indicar indivíduos sob maior risco de eventos cardiovasculares nessa população.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Investigar se pacientes com Doença de Crohn (DC), em atividade de doença ou não, apresentam alterações teciduais do miocárdio avaliados por meio do T1 nativo e do VEC obtidos por RMC.

2.2 Objetivos secundários

Investigar se alterações dos índices do mapeamento T1 se associam com remodelamento ventricular mais adverso e índices de deformação miocárdica.

Investigar se alterações dos índices do mapeamento T1 se associam com elevação de marcadores de atividade inflamatória clínica, laboratorial e endoscópica da DC.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, analítico e transversal em pacientes com DC, em atividade ou não de doença, definida por exame endoscópico, e controles sem a doença.

3.2 Casuística

3.2.1 Seleção

Foram incluídos pacientes com DC confirmada, provenientes dos ambulatórios de gastroenterologia clínica da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). O diagnóstico de DC foi firmado por meio de critérios clínicos, endoscópicos e radiológicos. Esses pacientes foram pareados de acordo com idade e sexo com controles voluntários sem a doença, provenientes do grupo de funcionários e servidores do HCFMUSP.

3.2.2 Critérios de inclusão

- a) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- b) Diagnóstico de DC, que tenham colonoscopia avaliando a atividade inflamatória da doença nos últimos três meses;
- c) Idade ≥ 18 e ≤ 65 anos.

3.2.3 Critérios de exclusão

- a) Cardiomiopatia conhecida, como doença isquêmica do coração, doença valvar, doença de Chagas, outras cardiomiopatias inflamatórias;
- b) Sintomas cardiovasculares, como dispneia, dor torácica ou síncope;
- c) História prévia de arritmia ventricular ou atrial;
- d) Hipertensão arterial sistêmica estágio 2 (segundo os critérios da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão: pressão arterial $\geq 160/100$ mmHg aferida dentro das regras corretas de aferição)^{41,56};
- e) Diabetes Mellitus tipo 1 (em uso de insulina, hipoglicemiantes orais ou com diagnóstico segundo os critérios da *American Diabetes Association*: hemoglobina glicada $\geq 6,5$ % em duas dosagens ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL em duas dosagens ou teste oral de tolerância à glicose com glicemia de 2 h ≥ 200 mg/dL em duas dosagens ou uma única glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL em paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia)^{44,45};
- f) Infecção por HIV⁴⁶;
- g) Contraindicações para o exame de RMC como doença renal crônica (DRC) com *clearance* de creatinina sérica < 30 mL/kg/min ou em terapia renal substitutiva, histórico de alergia ao gadolínio, portadores de dispositivos cardíacos implantáveis (marcapassos, resincronizadores ou cardiodesfibriladores) e claustrofóbicos;
- h) Doenças do tecido conjuntivo (artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), psoríase, esclerose sistêmica (ES), espondilite anquilosante e doença mista do tecido conjuntivo);
- i) Gravidez;
- j) Pacientes com localização da doença não acessível por colonoscopia (acometimento de duodeno ou jejuno, por exemplo);
- k) Colectomia total.

3.2.4 Cálculo amostral

Até o momento não foram encontrados estudos na literatura com avaliação de envolvimento cardíaco subclínico com utilização de mapeamento T1 em pacientes com doença de Crohn. O foco principal deste trabalho é detectar alterações significativas de expansão do espaço intersticial miocárdico e / ou edema através da sequência mapeamento T1. Para este objetivo, a sequência MOLLI (sequência do presente estudo) tem demonstrado baixa variabilidade. Com nível de significância de 0,05 e poder de 80%, tem sido demonstrado que uma amostra de 20 pacientes em cada grupo é capaz de detectar uma diferença mínima de 3,8% de VEC e 25 ms^{39,47}. Nosso grupo publicou valores de VEC de $23.5\% \pm 2.5\%$ e T1 nativo de 995 ± 22 ms em grupo de pessoas saudáveis⁴⁸. Decidimos, portanto, recrutar 40 pacientes com DC (20 sem atividade inflamatória ou com atividade leve, e 20 com atividade de doença moderada ou acentuada) e 20 controles com objetivo de verificar diferenças clinicamente significantes ($>10\%$).

3.2.5 Amostragem

A população do estudo foi definida conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente expostos. Os pacientes com DC foram selecionados prospectivamente a partir de consultas ambulatoriais que obedeciam à prática da rotina da equipe dos ambulatórios de gastroenterologia clínica da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP. As colonoscopias desses pacientes foram solicitadas conforme a indicação da equipe de especialistas para a melhor condução do caso. O recrutamento do presente estudo não alterou o fluxo de consultas e colonoscopia dos doentes dos ambulatórios. O recrutamento de controles voluntários sem a doença se deu por meio da divulgação do estudo entre colaboradores do hospital e residentes médicos, população essa que compôs quase a totalidade da amostra de controles voluntários.

Todos os indivíduos participantes do estudo, após assinatura do TCLE, realizaram no mesmo dia entrevista para coleta de dados clínicos da doença, coleta de amostra de sangue para avaliação laboratorial e exame de RMC.

3.3 Avaliação endoscópica, clínica e laboratorial geral

Os dados do estudo foram coletados e geridos usando a ferramenta eletrônica de captura de dados REDCap (*Research Electronic Data Capture*) sediada no HCFMUSP^{49,50}. REDCap é uma plataforma segura, baseada na web, desenhada para sediar dados de projetos de pesquisa, providenciando: uma interface intuitiva para captura de dados validados; trilhas auditáveis para rastrear procedimentos de manipulação e exportação de dados; procedimentos automatizados de exportação de dados para pacotes estatísticos comuns; e procedimentos para integração e interoperabilidade de dados com fontes externas.

Conforme exposto nos critérios de inclusão, os pacientes com DC necessariamente deveriam ter estudo de colonoscopia dos últimos três meses com avaliação da atividade inflamatória da doença, que foi realizada utilizando a classificação *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD)⁵¹. Segundo esta, a avaliação de inflamação colonoscópica se divide nas seguintes categorias (dentro do seu sistema de pontuação das lesões encontradas): 0 a 2 – remissão endoscópica; 3 a 6 – atividade inflamatória leve; 7 a 15 – atividade inflamatória moderada; > 15 – atividade inflamatória acentuada.

Todos os participantes foram questionados quanto à idade, etnia e todos os critérios de inclusão e exclusão do estudo. Foram aferidos peso, altura e pressão arterial, conforme preconizado pela Diretriz Brasileira de Hipertensão mais recente⁴¹. Foi solicitado ainda dos participantes o resultado de exame de perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos) e glicemia de jejum com até 1 ano antes da data da ressonância.

Alíquota de 20 mL de sangue foi coletada de todos os participantes, após jejum de 4 h, para a realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, PCR, albumina, troponina I e galectina-3.

Os seguintes dados clínicos relacionados à DC foram questionados e revistos em prontuário eletrônico: tempo de doença, localização, complicações atuais e prévias (fístulas, abscessos, estenoses, perfuração intestinal), manifestações extraintestinais, cirurgias relacionadas à doença e tratamento medicamentoso atual e prévio.

Dentre os medicamentos utilizados no tratamento atual e prévio, classificamos em 5 grupos: biológicos em monoterapia (principalmente infliximabe, adalimumabe, certolizumabe e ustequinumabe), imunossupressores em monoterapia (principalmente azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato), terapia combinada (associação de biológicos e imunossupressores), corticoides (principalmente hidrocortisona, prednisona, entocort, prednisolona) e sem tratamento biológico e/ou imunossupressor (uso de ciprofloxacino, metronidazol, mesalazina, sulfassalazina ou sem uso de medicamentos).

Alguns escores de atividade clínica da DC foram calculados:

- a) *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)⁵² – classificado em remissão clínica < 150, atividade clínica leve entre 151 a 219, atividade clínica moderada entre 220 a 450 e atividade clínica acentuada ou muito acentuada > 450;
- b) Escore de gravidade global⁵³ – que apresenta um total de 100 pontos.

Destaca-se que o CDAI é um escore que visa aferir atividade inflamatória da doença com base em sinais e sintomas detectados na avaliação clínica. Ele não traduz o histórico da doença de um determinado indivíduo. Já o escore de gravidade global tem como objetivo avaliar a gravidade acumulada da doença ao longo do tempo.

3.4 Ressonância Magnética Cardiovascular

Todos os exames foram realizados em aparelho de ressonância magnética de 1.5T (Canon Vantage Titan, Canon Medical System Corporation, Japan). Foi utilizada bobina cardíaca (*phased array coil*, 32 canais). Paciente foi posicionado em decúbito dorsal, monitorizado com eletrodos compatíveis com o ambiente de ressonância, inserido primeiramente com a cabeça no interior do magneto, de modo a ficar com a área cardíaca no centro deste. Foi realizada *trigger* de aquisição das sequências com eletrocardiograma. As aquisições foram realizadas preferencialmente em apneia expiratória.

3.4.1 Protocolo de RMC

Abaixo seguem os parâmetros das sequências de ressonância realizadas.

- a) Cinerressonância *Steady-state free precession* (SSFP) nos eixos 2 câmaras, 4 câmaras, eixo curto e via de saída do ventrículo esquerdo: tamanho do voxel 1,56 x 1,56 x 8,0 mm; TR/TE 3,4/1,7 ms; *flip angle* 69°; matriz 192 x 192; resolução temporal de 49 ms; aquisição retrospectiva; *view sharing* de 14 segmentos.
- b) *Triple inversion recovery* (Triplo IR): imagens no eixo curto, com um corte em cada um dos segmentos basal, médio e apical; fase com *eco space* 4; tamanho do voxel 2,08 x 1,56 x 10 mm; TE 80ms; TR 3 intervalos RR durante apneia (tempo médio de apneia estimado em 12 segundos por *slice*); *flip angle* 180°; *echo spacing* 4 ms; TI 150 ms; *dark blood thickness* 200%; *dark blood flip angle* 180°; matriz 192 x 256.
- c) Mapeamento T1: imagens no eixo curto, com um corte em cada um dos segmentos basal, médio e apical, adquiridos antes da administração do meio de contraste e após 15 minutos da injeção de 0,2 mmol/kg de peso corporal de meio de contraste à base de gadolínio (Dotarem®, Guerbet Aulnay-Sous-Bois, France); sequência MOLLI, single-shot, sincronizada com o eletrocardiograma, padrão de amostragem 3(3)3(3)5; tamanho do voxel 1,56 x 3,33 x 10 mm; *field of view* 400 x 400 mm; *ACQ matrix (read out x phase encoding)* 256 x 120; *flip angle* 13, TI mínimo 50 ms; incremento de tempo de inversão 140 ms.
- d) Realce tardio miocárdico (RTM): sequência 2D (segmentada) nos eixos longos e curto, neste com um corte em cada um dos segmentos basal, médio e apical, adquiridos a partir de 8 minutos após segunda injeção do referido meio de contraste; tamanho de voxel 2,4 x 1,82 x 10 mm; TR/TE 8,9/3,4 ms; *flip angle* 25°; matriz 154 x 192. Após a aquisição da sequência 2D, foi adquirida a sequência 3D (segmentada) no eixo curto com tamanho de voxel de 1,81 x 1,61 x 10 mm; TR/TE 3,7/1,3 ms; *flip angle* 13°; matriz 210 x 208.

3.4.2 Análise das imagens

As análises das imagens de RMC foram realizadas no software dedicado MR Cardiac Expert versão 3.1 (Medis medical imaging systems, VITAL Images, INC., Minnetonka, MN – Canon Medical Systems Corporation) conforme as diretrizes especializadas⁵⁴.

Na sequência de cinerressonância (SSFP), foram traçados manualmente os contornos endocárdicos e epicárdicos nas imagens de eixo curto, nas fases de diástole final e sístole final. A partir daí, foram obtidos os valores dos volumes ventriculares (método de Simpson⁵⁵), massa miocárdica e fração de ejeção.

Foi realizada análise visual qualitativa do pericárdio, classificando-o como normal ou alterado. Considerou-se alterado aquele com espessura maior de 4 mm na sequência de cinerressonância ou com realce aumentado na sequência de realce tardio⁵⁶. O derrame pericárdico foi classificado em ausente ou presente, também por meio de análise visual qualitativa. Considerou-se derrame pericárdico uma espessura de líquido maior de 4 mm na região anterior da parede livre do ventrículo direito⁵⁶, em função da posição de decúbito dorsal do paciente.

A análise do *strain*, variável que avalia a deformação miocárdica e possibilita uma análise da mecânica ventricular, sobretudo da contratilidade e relaxamento, foi realizada pelo método de *feature tracking* por RMC (método baseado no reconhecimento de padrões de irregularidades nas imagens adquiridas, que podem ser rastreadas e seguidas sucessivamente) no software de análise referido com o intuito de inferir alteração precoce na mecânica ventricular⁵⁷. Foram utilizados os contornos epicárdicos e endocárdicos sistólicos e diastólicos finais traçados na sequência cine para a avaliação das imagens do eixo curto. Em seguida, foram carregados no aplicativo de avaliação de *strain* três cortes no eixo curto, cada um representando um segmento basal, médio e apical. Dessa forma, foram geradas principalmente as variáveis *strain* global circunferencial (SGC) e *strain* global radial (SGR) (Figuras 2 e 3). Foram traçadas manualmente as superfícies endocárdica e epicárdica para avaliação das sequências em eixo longo (2 câmaras, 4 câmaras e via de saída do ventrículo esquerdo), de modo a obter a variável *strain* global longitudinal (SGL).

Na sequência triplo IR, foram também traçados manualmente os contornos endocárdicos e epicárdicos nas imagens de eixo curto para obtenção da intensidade de sinal do miocárdio. Uma região de interesse foi colocada na musculatura esquelética para aferição da intensidade de sinal. Considerou-se aumentada (sugerindo edema) uma relação entre a intensidade de sinal do miocárdio dividido pela intensidade de sinal da musculatura esquelética $> 1,9^{58}$ (Figura 4).

A sequência de RTM foi avaliada qualitativamente quanto a presença ou ausência de realce tardio, seu padrão (subendocárdico, mesocárdico, subepicárdico ou transmural) e distribuição regional.

Na sequência de mapeamento T1, em todos os cortes (basal, médio e apical) pré e pós-contraste, foram traçadas manualmente as superfícies endocárdica e epicárdica para avaliação do miocárdio, e foi colocada uma região de interesse na cavidade ventricular esquerda para amostrar o sinal do sangue (Figura 5). Foi marcado ainda o ponto da junção ventricular superior anterior para determinação da segmentação miocárdica. Dessa forma, foram obtidas as variáveis T1 nativo do miocárdio e do sangue, bem como o T1 pós-contraste miocárdico e do sangue. A partir dessas variáveis, o cálculo do VEC se deu segundo a fórmula:

$$VEC = (1 - \text{hematócrito}) \frac{\frac{1}{T1 \text{ pós} - \text{contraste miocárdio}} - \frac{1}{T1 \text{ nativo miocárdio}}}{\frac{1}{T1 \text{ pós} - \text{contraste sangue}} - \frac{1}{T1 \text{ pré} - \text{contraste sangue}}}$$

Figura 2 – Exemplo de análise do pós-processamento do *strain* pelo método *feature tracking* por RMC, com valores dentro dos limites da normalidade (SGC = -27%). Esta interface possibilita a avaliação crítica dos achados por meio da análise dos gráficos, dos resultados por segmento e das imagens de cine com o *feature tracking*, de modo a corrigir eventuais erros e validar os resultados obtidos.

Figura 3 – Exemplo de análise do pós-processamento do *strain* pelo método *feature tracking* por RMC, com piora da mecânica ventricular (SGC = -16,9%). Esta interface possibilita a avaliação crítica dos achados, por meio da análise dos gráficos, dos resultados por segmento e das imagens de cine com o *feature tracking*, de modo a corrigir eventuais erros e validar os resultados obtidos.

Figura 4 – Exemplo de pós-processamento da sequência triplo IR.

Legenda: regiões de interesse traçadas próximas às superfícies endocárdica (linha vermelha) e epicárdica (linha verde) do ventrículo esquerdo, delimitando a área que corresponde a intensidade de sinal do miocárdio, e na musculatura esquelética peitoral (linha laranja), delimitando a intensidade de sinal desse tecido. O método de delimitação das superfícies endocárdica e epicárdica consiste em evitar incluir dentro da região considerada como miocárdio a cavidade ventricular ou tecidos adjacentes à superfície epicárdica do ventrículo esquerdo, de forma a não falsear a intensidade de sinal do miocárdio.

Figura 5 – Exemplo de pós-processamento da sequência Mapa T1.

Legenda: regiões de interesse traçadas próximas às superfícies endocárdica (linha vermelha) e epicárdica (linha verde) do ventrículo esquerdo, em todas as fases de todos os segmentos (basal, médio e apical), delimitando a área que corresponde a intensidade de sinal do miocárdio, e na cavidade ventricular esquerda (linha laranja), delimitando a intensidade de sinal do sangue. O método de delimitação das superfícies endocárdica e epicárdica tem como premissa evitar incluir dentro da região considerada como miocárdio a cavidade ventricular ou tecidos adjacentes à superfície epicárdica do ventrículo esquerdo, de forma a não falsear a intensidade de sinal do miocárdio. A região de interesse que representa o sangue deve ser desenhada de forma a evitar os músculos papilares. Após delimitado o sinal do miocárdio e do sangue, o gráfico de relaxação T1 mostrado na parte inferior da figura é observado para verificar o adequado *fitting* da curva em relação aos pontos, de modo avaliar a necessidade de eventuais acertos nos contornos. A metodologia de pós-processamento descrita se aplica às sequências T1 nativo e T1 pós-contraste.

3.5 Aspectos éticos

Este é um subestudo de um projeto principal (cujo objetivo consiste no desenvolvimento e/ou otimização de sequências de ressonância magnética) já aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP. O presente subestudo teve sua aprovação no CAPPesq do HCFMUSP em 30 de janeiro de 2018 (Número do parecer: 2.477.954 – Anexo 1) e foi conduzido de acordo com os requerimentos desta comissão. Todos os pacientes e controles voluntários consentiram para a participação no estudo com assinatura do TCLE (Anexo 2).

A pesquisa foi realizada com recursos financeiros da Toshiba Medical do Brasil LTDA.

Pacientes e controles nos quais foram detectados achados relevantes no estudo de RMC passaram por avaliação clínica inicial, seguida de orientação e, sempre que necessário, encaminhamento para ambulatório especializado.

3.6 Análise estatística

As análises descritivas das variáveis categóricas estão expressas como frequência (percentagem) e das variáveis contínuas como média $\pm$ desvio padrão, a menos que de outra forma especificada. Para avaliar a assimetria da distribuição das variáveis (testes de normalidade), foram utilizados gráficos Q-Q para avaliação visual e testes matemáticos de assimetria (*Skewness*) e curtose (*Kurtosis*).

Comparações entre as variáveis categóricas de pacientes e controles foram realizadas através do teste de χ^2 (qui-quadrado) ou Fisher, de forma apropriada. As variáveis contínuas foram comparadas por teste t-Student ou Wilcoxon rank-sum se a distribuição for normal ou não, respectivamente. Correlações das variáveis contínuas foram avaliadas através de coeficiente de Pearson ou Spearman, apropriadamente. Comparações de subgrupos de pacientes de acordo com a atividade de doença foram realizadas por análise de variância (ANOVA) com teste de Bonferroni para evitar o problema de múltiplas

comparações (calculadas usando Kruskal-Wallis com os testes de comparação múltipla de Dunn, apropriadamente).

Análises de regressão linear ou logística são planejadas para ajuste para eventuais diferenças clínicas dos subgrupos. Transformação logarítmica natural será usada para adequação de premissas de normalidade e/ou homocedasticidade dos resíduos.

Todas as análises estatísticas foram realizadas no software R 3.4.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

O recrutamento de pacientes e controles se deu entre os períodos de 01/04/2018 e 31/07/2019. Foi atingido o tamanho amostral de 51 pacientes e 20 controles.

4.2 Características da amostra

4.2.1 Características gerais da amostra

A tabela 1 mostra as características gerais dos grupos controle e DC. Os grupos foram relativamente jovens (média de 42 anos) e homogêneos em relação à idade, sexo, etnia, pressão arterial, tabagismo atual e pregresso, e frequência cardíaca. Não houve na amostra indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus tipo 1 foi critério de exclusão).

Observa-se diferença significativa do índice de massa corporal (IMC) entre os grupos ($p=0,007$), menor no grupo com DC (23,56 vs. 26,53 kg/m²), conforme esperado, embora ainda permaneça dentro dos limites da normalidade.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no que se refere à glicemia de jejum, HDL e triglicerídeos, todos valores dentro dos limites da normalidade. Nota-se, entretanto, diferença significativa entre os grupos quanto aos níveis de colesterol total e LDL ($p=0,034$ e $0,016$, respectivamente), menor no grupo com DC (valores de ambos os grupos dentro dos limites da normalidade).

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes com doença de Crohn e controles

Variável	Controles* n=20	Doença de Crohn* n=51	P-valor
Idade, anos	43,9 ± 10,1	40,9 ± 13,8	0,382
Mulheres, n (%)	11 (55,0)	25 (49,0)	0,850
Branços, n (%)	14 (70,0)	28 (54,9)	0,370
IMC, kg/m ²	26,2 ± 3,7	23,6 ± 4,3	0,017
Pressão Arterial Sistólica, mmHg	126,0 ± 21,3	119,0 ± 19,3	0,135
Pressão Arterial Diastólica, mmHg	79,7 ± 10,6	74,6 ± 11,9	0,105
Frequência cardíaca, bpm	68,8 ± 10,3	69,1 ± 12,1	0,913
Diabetes, n (%)	0	0	-
Hipertensão Arterial Sistêmica, n (%)	2 (10,0)	5 (9,8)	0,999
Tabagismo			
Atual, n (%)	1 (3,0)	3 (5,9)	0,999
Prévio, n (%)	3 (15,0)	12 (23,5)	0,624
Colesterol Total, mg/dL	184,0 ± 45,3	160,0 ± 41,8	0,034
LDL, mg/dL	108,0 ± 41,3	83,9 ± 35,0	0,016
HDL, mg/dL	54,1 ± 17,8	55,6 ± 15,8	0,716
Triglicerídeos, mg/dL	116,0 ± 60,7	109,0 ± 48,0	0,577

* Valores expressos em N (%), média ± DP ou mediana [intervalo interquartil – Q₁; Q₃].

IMC = índice de massa corporal; bpm = batimentos por minuto; LDL = low density lipoprotein; HDL = high density lipoprotein.

4.2.2 Características relacionadas à doença de Crohn

A tabela 2 expõe os dados das características dos pacientes com DC e de alguns exames laboratoriais relacionados à doença, comparando com os controles. A maioria dos pacientes apresenta uma longa duração da doença, com média próxima a 17 anos.

A média do valor do escore colonoscópico de avaliação de atividade inflamatória (SES-CD) foi de 7,1 (DP 7,1) e a mediana de 7 (intervalo interquartil (IIQ) de 0 a 11,5), sendo que o valor de 7 corresponde a atividade inflamatória moderada. A distribuição dos pacientes com DC conforme sua categoria do SES-CD mostra que 37,3% (19/51 pacientes) apresentavam atividade inflamatória moderada e 13,7% (7/51 pacientes) apresentavam atividade inflamatória acentuada, totalizando 51% da amostra (26/51 pacientes).

A maior parte dos casos (74,5%) teve o diagnóstico da DC entre os 17 e 40 anos de idade. 66,7% apresentaram localização ileocólica da doença, 19,6% com localização ileal e 13,7% apenas nos cólons. Deve-se salientar que, devido a necessidade de se ter doença acessível por colonoscopia, não foram incluídos pacientes com localização de doença exclusivamente no trato gastrointestinal superior.

Quanto ao comportamento da DC, 60,8% dos pacientes foram classificados como doença penetrante (fenótipo mais associado a doença de longa data⁵⁹), 23,5% inflamatório e 15,7% estenosante, sendo que 51% deles exibiam componente perianal da doença (que pode coexistir com os demais).

Em relação aos escores clínicos da doença, a maioria dos casos se encontrava em remissão clínica (CDAI < 150), com uma média do CDAI de 137,9. A média do escore de gravidade global foi de 31,14 (de um máximo de 100 pontos).

No que se refere ao tratamento, 21,6% dos pacientes estavam em uso de algum imunossupressor em monoterapia, 17,6% em uso apenas de terapia biológica, 51% em terapia combinada (associação entre imunossupressor e biológico) e 9,8% sem tratamento biológico e / ou imunossupressor. Prevalência do uso atual de corticoide foi de 7,8%. Previamente, quase 65% dos pacientes relatam uso de algum biológico ou imunossupressor (em monoterapia ou terapia combinada) e 58,9% já havia utilizado corticoide.

Os valores de hemoglobina e hematócrito foram significativamente diferentes entre os grupos ($p < 0,05$), menores no grupo com DC (13,0 vs. 14,2 g/dL e 39,0% vs. 42,4%).

Tabela 2 – Características relacionadas à doença de Crohn e resultados de exames laboratoriais

Variáveis	Controles* n=20	Doença de Crohn	
		SES-CD<7*	SES-CD≥7*
		n=25	n=26
<u>Atividade inflamatória ileocolonoscópica</u>			
<u>(categorias de SES-CD). n (%)</u>			
Remissão (SES-CD 0 - 2)	-	19 (76,0)	-
Leve (SES-CD 3 - 6)	-	6 (24,0)	-
Moderada (SES-CD 7 - 15)	-	-	19 (73,1)
Acentuada (SES-CD >15)	-	-	7 (26,9)
<u>Duração de doença, anos</u>	-	17,3 ± 7,5	16,2 ± 9,4
<u>Classificação de Montreal</u>			
<i>Idade ao diagnóstico, n (%)</i>			
<16 anos	-	2 (8,0)	7 (26,9)
Entre 17 e 40 anos	-	21 (84,0)	17 (65,4)
>40 anos	-	2 (8,0)	2 (7,7)
<i>Localização, n (%)</i>			
Íleo	-	7 (28,0)	3 (11,5)
Cólon	-	3 (12,0)	4 (15,4)
Ileocólica	-	15 (60,0)	19 (73,1)
Trato GI	-	0	1 (3,8)
<i>Comportamento, n (%)</i>			
Inflamatório	-	5 (20,0)	7 (26,9)
Estenosante	-	6 (24,0)	2 (7,7)
Penetrante	-	14 (56,0)	17 (65,4)
Perianal	-	10 (40,0)	16 (61,5)
<u>Score de atividade clínica</u>			
CDAI	-	109 [60; 193]	118 [79; 189]
<u>Tratamento atual, n (%)</u>			
Monoterapia com biológico	-	2,0 (8,0)	7,0 (26,9)
Monoterapia com imunossupressor	-	7,0 (28,0)	4,0 (15,4)
Corticoide	-	1,0 (4,0)	3,0 (11,5)
Terapia combinada**	-	14,0 (56,0)	12,0 (46,2)
Sem biológico e imunossupressor	-	2,0 (8,0)	3 (11,5)
<u>Laboratório</u>			
Δt ileocolonoscopia - laboratório, dias	-	46,1 ± 20,6	31,0 ± 19,5
Hemoglobina, g/dL	14,2 ± 1,3	13,2 ± 1,5	13,0 ± 1,5†
Hematócrito, %	42,4 ± 3,7	40,7 ± 4,2	39,0 ± 4,2†
Leucócitos, milhares/mm ³	6,5 ± 1,8	6,2 ± 2,0	7,1 ± 2,4

Plaquetas, milhares/mm ³	254,0 ± 51,0	277,0 ± 89,6	295,0 ± 103,0
PCR, mg/L	2,6 [1,3; 5,0]	0,96 [0,3; 4,6]	6,9 [1,2; 11,1][£]
Albumina, g/dL	4,0 ± 0,3	3,8 ± 0,5	3,5 ± 0,4[†]

* Valores expressos em N (%), média ± DP ou mediana [intervalo interquartil – Q₁; Q₃].

** Tratamento biológico associado a imunossupressor.

[†] - p<0,05 para controles *versus* pacientes com doença de Crohn e SES-CD≥7.

[£] - p<0,05 para pacientes com doença de Crohn e SES-CD<7 *versus* pacientes com doença de Crohn e SES-CD≥7

SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; GI = gastrointestinal; CDAI = Crohn's Disease Activity Index; Δt ileocolonoscopia - laboratório = tempo transcorrido da data da ileocolonoscopia até a data de coleta dos exames laboratoriais; PCR = proteína C-reativa.

Observa-se diferença significativa da dosagem sérica de albumina entre os grupos controle e DC (p<0,05), menor no grupo com DC (3,5 vs. 4,0 g/dL), conforme esperado, embora ainda permaneça dentro dos limites da normalidade.

Não se observou diferença significativa entre os grupos com relação aos valores de leucócitos, plaquetas e PCR. Merece destaque, no entanto, que a avaliação pormenorizada do PCR de controles e pacientes com DC divididos pela atividade inflamatória colonoscópica mostra crescente aumento do PCR conforme o aumento da inflamação (p<0,001).

4.3 Avaliação da ressonância magnética cardiovascular

A tabela 3 apresenta os dados da RMC nos grupos Crohn e controle. A mediana do tempo entre a realização da ileocolonoscopia e da RMC foi de 39 dias (IIQ 19,4; 57,4 dias) e significativamente menor em pacientes com DC e moderada ou acentuada atividade inflamatória (SES-CD <7 = 47,4 dias [IIQ 33,3; 61,4] e SES-CD ≥ 7 = 26,4 dias [IIQ 15,3; 44,6]; p < 0,05).

Não se observam diferenças significativas entre os volumes diastólico e sistólico finais do ventrículo esquerdo indexados pela área de superfície corporal (VDFVEi e VSFVEi, respectivamente) e massa do ventrículo esquerdo (MVEi) indexada pela área de superfície corporal (ASC), todos valores dentro dos limites de normalidade.

Pacientes com DC e SES-CD ≥ 7 apresentaram valores de FEVE discretamente menores em relação à pacientes com SES-CD < 7 (56,0 ± 2,9% vs. 58,7 ± 4,9%; p < 0,05), ambos ainda dentro de valores normais.

Tabela 3 – Resultados da ressonância magnética cardiovascular, troponina I e galectina-3

Variable	Controles* n=20	Doença de Crohn	
		SES-CD<7* n=25	SES-CD≥7* n=26
Δt ileocolonoscopia – RMC, dias	-	47,4 [33,3; 61,4]	26,4 [15,3; 44,6] [£]
VDFVEi, mL/m ²	74,7 ± 13,3	75,1 ± 11,4	77,2 ± 11,8
VSFVEi, mL/m ²	31,9 ± 7,3	31,3 ± 7,1	34,0 ± 5,8
FEVE, %	57,6 ± 4,0	58,7 ± 4,9	56,0 ± 2,9 [£]
MVEi, g/m ²	53,7 ± 12,2	48,1 ± 7,9	51,6 ± 8,1
RTM, n	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)
Triplo IR**	1,9 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,4
SGC, %	-20,0 ± 2,7	-21,7 ± 3,4	-19,3 ± 1,7 [£]
SGR, %	66,4 ± 14,5	70,5 ± 15,6	60,0 ± 15,1 [£]
SGL, %	-24,1 ± 3,8	-22,6 ± 3,7	-20,1 ± 2,9 ^{†£}
T1 nativo miocárdico, ms	911,0 ± 29,1	912,0 ± 29,5	912,0 ± 27,4
T1 nativo sangue, ms	1430,0 ± 115,0	1470,0 ± 107,0	1450,0 ± 92,4
FC mapa T1 nativo, bpm	69,9 ± 12,3	66,9 ± 9,2	70,9 ± 12,0
T1 miocárdico pós-contraste, ms	446,0 ± 33,7	462,0 ± 55,2	462,0 ± 34,2
T1 sangue pós-contraste, ms	301,0 ± 31,3	322,0 ± 64,2	309,0 ± 34,3
FC mapa T1 pós-contraste, bpm	68,9 ± 11,8	67,9 ± 10,3	71,6 ± 11,4
Lambda	0,43 ± 0,03	0,43 ± 0,04	0,42 ± 0,04
VEC, %	25,1 ± 2,8	25,8 ± 2,8	25,6 ± 2,9
Δt Gd – mapa T1, min	18,2 ± 1,7	18,1 ± 1,5	17,8 ± 1,4
Troponina I detectável, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)
Galectina-3, ng/mL	15,7 [11,4; 16,8]	15,1 [11,4; 17,2]	14,5 [12,3; 16,0]

* Valores expressos em N (%), média ± DP ou mediana [intervalo interquartil – Q₁; Q₃].

** Razão entre intensidade de sinal do miocárdio dividida pela intensidade de sinal do músculo esquelético; positiva para edema se > 1,9.

† - p<0,05 para controles *versus* pacientes com doença de Crohn e SES-CD≥7.

‡ - p<0,05 para controles *versus* pacientes com doença de Crohn e SES-CD<7.

£ - p<0,05 para pacientes com doença de Crohn e SES-CD<7 *versus* pacientes com doença de Crohn e SES-CD≥7

SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; RMC = ressonância magnética cardiovascular; Δt ileocolonoscopia – RMC = tempo transcorrido da data da ileocolonoscopia até a data de realização da RMC; VDFVEi = volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado pela área de superfície corporal; VSFVEi = volume sistólico final do ventrículo esquerdo indexado pela área de superfície corporal; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MVEi = massa do ventrículo esquerdo indexada pela área de superfície corporal; RTM = realce tardio miocárdico; Triplo IR = triple inversion recovery; SGC = Strain global circunferencial; SGR = Strain global radial; SGL = Strain global longitudinal; FC = frequência cardíaca; bpm = batimentos por minuto; VEC = volume extracelular; Δt Gd – mapa T1 = tempo transcorrido da injeção do meio de contraste (gadolínio) até a aquisição do mapa T1 pós-contraste.

Com relação ao pericárdio, não foram observados indivíduos com alterações pericárdicas. Observou-se, entretanto, 4 indivíduos com derrame pericárdico (todos com DC), entre pequeno e moderado volume à avaliação subjetiva.

O SGC, SGR e SGL mostrou-se significativamente alterado nos pacientes com DC e SES-CD ≥ 7 em relação ao grupo controle. O SGL apresentou-se ainda significativamente alterado nos pacientes com DC e SES-CD ≥ 7 em relação ao grupo com DC e SES-CD < 7 .

Com relação à avaliação tecidual miocárdica do VE, não se observaram diferenças significativas entre os grupos no que se refere à sequência triplo IR, mapa T1 nativo e mapa T1 pós-contraste. Apenas um indivíduo (paciente com DC e moderada atividade inflamatória colonoscópica) apresentou RTM na amostra (1,4%), com padrão meso / epicárdico na parede inferior do segmento médio, de aspecto não-isquêmico.

Todos os indivíduos da amostra apresentaram valores normais de troponina I. Não se observou diferença significativa entre os grupos com relação a dosagem sérica de galectina-3.

A figura 5 mostra a correlação entre inflamação sistêmica avaliado pela PCR, inflamação intestinal endoscópica e alterações teciduais miocárdicas avaliadas pelo mapa T1 da RMC em pacientes com DC. Enquanto se observa uma moderada correlação entre PCR e SES-CD ($r = 0,55$; $p < 0,05$), PCR e T1 nativo não alcançou significância ($r = 0,242$; $p = 0,087$). Não houve correlação entre T1 nativo miocárdico ou VEC com SES-CD.

Por outro lado, na figura 6 observa-se correlação significativa entre *strain* e SES-CD (SGL: $r = 0,282$, $p = 0,045$; SGC: $r = 0,4$, $p = 0,004$).

O anexo C mostra casos representativos de três pacientes diferentes, com suas respectivas ileocolonoscopias, sequências de RTM, mapa T1 nativo e mapa de VEC.

Na figura 7, nota-se que tanto o T1 nativo, quanto o VEC não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparados aos grupos de tercís do escore de gravidade global. Não houve associação entre o SES-CD ou o escore de gravidade global com o T1 nativo ou o VEC.

Figura 6 – Correlação entre inflamação sistêmica avaliada pela PCR, inflamação intestinal endoscópica e caracterização tecidual miocárdica avaliada pelo mapeamento T1 em pacientes com DC.

SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; PCR – proteína C reativa; VEC = volume extracelular; DC = Doença de Crohn.

Figura 7 – Correlação entre o *strain* global circunferencial (GCS) e o *strain* global longitudinal (GLS) com a inflamação intestinal endoscópica (SES-CD) e a inflamação sistêmica (avaliada pela PCR).

SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; PCR – proteína C reativa.

Figura 8 – T1 nativo global e VEC global miocárdicos de controles e pacientes com DC, estes subdivididos em relação aos tercís do escore de gravidade global. VEC = volume extracelular; DC = doença de Crohn.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Recentemente, muitos estudos têm evidenciado um discreto aumento da ocorrência de doenças cardiovasculares em pacientes com DC em relação à população geral. Entretanto, não há na literatura até o momento nenhum estudo com avaliação de alterações teciduais miocárdicas em fase subclínica nessa população. Desta forma, este estudo visa investigar inicialmente as anormalidades do tecido miocárdico em pacientes com DC, em diferentes níveis de atividade inflamatória intestinal. Os principais achados são os seguintes: 1) pacientes com mais atividade inflamatória intestinal atual pela ileocolonosopia não apresentavam mais edema miocárdico difuso; 2) a fibrose miocárdica difusa não foi associada à gravidade geral da doença (que traduz tanto os sinais e sintomas de curto prazo, quanto as complicações da doença em longo prazo); 3) fibrose focal miocárdica não foi frequente; 4) os pacientes com inflamação endoscópica moderada ou acentuada ($\text{SES-CD} \geq 7$), entretanto, apresentavam discretas anormalidades da função e da deformação miocárdica.

Estudos anteriores em pacientes com AR⁶⁰, LES⁶¹ e ES⁶² observaram valores significativamente elevados do T1 nativo global miocárdico, sugerindo edema miocárdico subclínico. Particularmente em pacientes com AR e ES, quanto maior a atividade inflamatória da doença, maior era o edema miocárdico observado. A presente investigação não observou achados que surgiram edema miocárdico difuso ou fibrose difusa em pacientes com DC, mesmo naqueles com inflamação intestinal acentuada. Os pacientes com DC que apresentavam atividade endoscópica moderada / acentuada, no entanto, revelaram valores discretamente menores de FEVE e SGL quando comparados a pacientes com menor atividade inflamatória endoscópica e controles, embora se possa interrogar seu significado clínico. Esses achados estão de acordo com estudos que utilizaram *speckle tracking* em pacientes pediátricos e adultos⁶³. Por outro lado, um estudo usando eletrocardiograma (ECG) em pacientes com doença inflamatória intestinal ativa⁶⁴ registrou apenas alterações do ECG comumente encontradas em indivíduos saudáveis e com gastroenterite viral. Os achados de ECG encontrados foram inespecíficos (associados a danos ao endocárdio,

miocárdio e pericárdio). Considerando o conjunto, acreditamos que uma alteração discreta da função / deformação miocárdica, mas sem edema / fibrose associado, como observado no presente estudo, pode representar um dano reversível. Pesquisas futuras dirigidas para essa investigação são relevantes.

A relação entre o desempenho contrátil ventricular e inflamação sistêmica é amplamente estudada na literatura. Evidências mostram que, apesar de serem células especializadas na contração, frente a estímulos de perigo, os cardiomiócitos expressam uma resposta inflamatória que tende a reduzir sua função contrátil⁶⁵⁻⁶⁷. Esse mecanismo ocorre tanto na sepse, quanto em doenças inflamatórias sistêmicas⁶⁸. Um dos mecanismos que pode ligar a disfunção do cardiomiócito à resposta inflamatória sistêmica na DC é a atuação da calprotectina, frequentemente dosada nas fezes de pacientes com DC para monitorar atividade inflamatória. Kruzliak et al.²⁸ mostram em seu artigo de revisão o papel da calprotectina nas doenças cardiometabólicas, dentre elas a indução de disfunção do cardiomiócito.

Diversos estudos com avaliação ecocardiográfica estabelecem a correlação entre e disfunção mecânica ventricular avaliada pelo *strain* e a sepse^{69,70}. Os estudos que evidenciam correlação entre alteração mecânica ventricular e alterações inflamatórias sistêmicas (AR, LES, ES e HIV) por RMC mostraram alteração tecidual miocárdica pelo mapa T1 associada^{46,60,62,71}. No caso específico de pacientes com DC, notam-se alguns estudos com ecocardiograma que apontam para a existência de uma alteração da mecânica ventricular relacionada à doença⁷²⁻⁷⁴, em consonância com nosso estudo.

A fibrose miocárdica é a via final comum de um amplo espectro de diferentes lesões miocárdicas, e a avaliação do VEC a partir do mapeamento paramétrico T1 por RMC é a melhor estratégia não invasiva de determinação da fibrose miocárdica subclínica difusa até o presente momento⁷⁵. Apenas um paciente com DC apresentou fibrose focal e o ECV global foi muito semelhante aos controles saudáveis. Adicionalmente, a carga de doença acumulada ao longo do tempo por pacientes com DC (avaliada pelo escore de gravidade global) não se correlacionou com o aumento do espaço extracelular, bem como não se observaram alterações significativas nos níveis séricos de galectina-3 nesta coorte. Na AR, por outro lado, fibrose focal foi encontrada em metade dos

pacientes com um VEC cerca de 10% maior do que os controles⁶⁰. O presente estudo sugere que a DC não afeta o miocárdio como outras doenças imunomediadas o fazem, o que pode estar relacionado a vias de resposta imunológica específicas.

Na DC, ocorre uma detecção bacteriana aberrante quando a barreira intestinal é rompida, levando à inflamação local independente da resposta imune adaptativa, o que configura a DC como uma condição autoinflamatória (diferentemente de condições como AR, LES e ES, que são classificadas como doenças autoimunes)⁷⁶. Durante o curso das doenças autoinflamatórias, não há desenvolvimento de altos títulos de autoanticorpos ou células B e T antígeno-específicas⁷⁷. Os autoanticorpos, quando detectáveis, podem promover respostas inflamatórias por meio da formação de complexos imunes e podem afetar diretamente a função do órgão alvo⁷⁸ (por exemplo, resultando em autoimunidade cardíaca, distúrbios elétricos, disfunção ou perda de cardiomiócitos e insuficiência cardíaca⁷⁹⁻⁸²). A ausência de títulos elevados de autoanticorpos na DC pode justificar a menor morbidade cardíaca em comparação com as doenças autoimunes⁷⁷.

A sociedade europeia de cardiologia elaborou um documento que aborda o diagnóstico e o manejo do envolvimento miocárdico por doenças imunomediadas⁸³. Nesse documento, a sociedade reconhece a falta de evidências para lidar com o tema e menciona a ocorrência incomum de miocardite na DC. Adicionalmente, dedica maior parte do texto para outras doenças imunomediadas, principalmente as autoimunes. Enfim, trata-se de um tema ainda na fronteira do conhecimento e os achados do presente estudo contribuem para o entendimento do assunto.

5.1 Limitações

Reconhecemos algumas limitações. Pacientes com DC ativa costumam apresentar diarreia, mau estado geral, dor abdominal, entre outros sintomas, que restringem a tolerância e cooperação ao exame de RMC. Por esse motivo, o tempo entre a colonoscopia e a RMC foi relativamente longo, embora dentro do desenho do estudo. Este estudo também apresentou um pequeno tamanho de

amostra. Embora isso possa ter reduzido o poder estatístico, acreditamos que as diferenças observadas em T1 e VEC entre os grupos parecem não ser clinicamente substanciais.

Outro elemento que poderia representar uma limitação seria a diversidade de maneiras de se determinar atividade inflamatória na DC. Escolhemos recrutar os pacientes conforme sua atividade inflamatória endoscópica por ser uma avaliação relativamente mais objetiva, frequentemente repetida durante o curso da doença e por avaliar o principal objetivo do tratamento (cicatrização mucosa). Existem, no entanto, outras formas de se avaliar atividade inflamatória da doença. A determinação dessa atividade por parâmetros clínicos parece não ser a melhor estratégia para a presente investigação, pois carece de sensibilidade. Outra possibilidade seria selecionar os indivíduos por marcadores séricos que traduzam atividade inflamatória sistêmica. Um dos principais desses marcadores é o PCR, que foi avaliado no presente estudo. Outros marcadores mais com maior acurácia diagnóstica são pouco disponíveis e com menos validação na literatura. Sugere-se, em eventuais estudos subsequentes, avaliar a estratégia mais adequada para determinar atividade inflamatória da DC a depender do objetivo do estudo.

Finalmente, após a documentação da recidiva da DC, o início da terapia medicamentosa otimizada pode reduzir a inflamação sistêmica e, portanto, diminuir ou mesmo resolver eventual edema miocárdico subclínico ou outra alteração aguda no tempo T1 do miocárdio. Embora isso seja motivo de preocupação, entendemos que a falta de alterações significativas do tecido miocárdico em nossa amostra de DC não foi afetada por este possível cenário porque as diretrizes de DC recomendam acessar a resposta à terapia instituída após 3 meses ou mais e porque o início de um novo esquema de tratamento para recidiva da doença dificilmente acontece em menos de 4 semanas em nossa instituição. Além disso, alguns de nossos pacientes altamente inflamados já esgotaram as opções de tratamento medicamentoso.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Pacientes com DC em atividade inflamatória aguda e sem doença cardiovascular conhecida não apresentaram evidências significativas de alterações do tecido miocárdico avaliadas pelo mapeamento T1 por RMC.

No entanto, pacientes com DC e maior inflamação intestinal exibiram discreta piora da função / mecânica ventricular avaliada pelo método *feature tracking* da RMC.

A associação de discreta piora da função / mecânica ventricular cardíaca e ausência de edema / fibrose miocárdica em pacientes com DC e maior atividade inflamatória intestinal sugere uma alteração potencialmente reversível, achados que indicam um padrão de envolvimento cardíaco subclínico pela atividade inflamatória da DC.

7 ANEXOS

7 ANEXOS

7.1 Anexo A – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: "Sequência para avaliação Morfofuncional e Caracterização Tecidual em Ressonância Magnética Cardiovascular"

Pesquisador: Cesar Higa Nomura

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 74217417.1.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: TOSHIBA MEDICAL DO BRASIL LTDA.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.477.954

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda onde os pesquisadores estão solicitando a inclusão do pesquisador Dr. Marcelo Assis Rocha e a execução do subprojeto "Caracterização tecidual do miocárdio de pacientes com doença de Crohn por ressonância magnética cardiovascular. Os pesquisadores justificaram a inclusão do estudo, avaliação de custos e apresentaram novo TCLE. As solicitações são pertinentes ao projeto principal já aprovado.

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se da inclusão de um subprojeto que apresenta como objetivo a comparação de novas sequências de avaliação de FE e de Mapa T1 com os métodos utilizados como padrão para proporcionar uma nova abordagem na avaliação das patologias miocárdicas. O objetivo do subprojeto está adequado e apresenta relevância na especialidade médica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O protocolo apresenta um risco médio para o sujeito da pesquisa, pela utilização de contraste para a execução do exame.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa será importante para a conduta terapêutica e apoio diagnóstico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de Consentimento está adequado para o sujeito da pesquisa.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.477.954

Recomendações:

Recomendamos sua aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_104675_2_E1.pdf	04/12/2017 13:19:36		Aceito
Outros	ANUENCIA_LAC.pdf	04/12/2017 13:18:22	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	TCLE_SUB_MARCELO.docx	04/12/2017 13:17:50	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	subprojeto_Marcelo.docx	04/12/2017 13:17:14	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	declaracao_anuencia_gastro.pdf	04/12/2017 13:16:48	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	carta_assinada.pdf	04/12/2017 13:16:13	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	SDC_4565_17_065_CO_ASSINADO.pdf	22/08/2017 16:03:36	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Folha de Rosto	SDC_4565_17_065_FR.pdf	22/08/2017 16:03:18	GRAZIELE PEREIRA LUNAS	Aceito
Outros	SDC_4565_17_065_MEMO128_17_PA_RECER_SCEM_A.pdf	07/07/2017 16:36:41	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoKtCineSpeeder_19_04_2017.doc	07/07/2017 16:35:27	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE3revisadoA_.docx	07/07/2017 16:34:55	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Orçamento	declaracao_custos.pdf	07/07/2017 16:34:41	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	ParecerParte_I.doc	07/07/2017 16:34:32	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	ANEXO_A.pdf	07/07/2017 16:33:50	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Analise_Orcamentaria_SDC_4565_17_065.pdf	07/07/2017 16:33:35	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.477.954

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 30 de Janeiro de 2018

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

7.2 Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa:

CARACTERIZAÇÃO TECIDUAL DO MIOCÁRDIO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR

Pesquisador principal: **Dr. César Higa Nomura**

Pesquisadores executantes: Dr. Marcelo Assis Rocha, Dr. Roberto Nery Dantas Júnior e Dr. Antonildes Nascimento Assunção Júnior.

Departamento/Instituto: Departamento de Imagem Cardiovascular / InCor

Proposta:

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem por objetivo avaliar se a inflamação ocasionada pela doença de Crohn pode causar alguma alteração cardíaca precoce.

Caso concorde em participar você será submetido(a) aos seguintes procedimentos:

Será necessário que você permaneça em jejum de no mínimo 4 horas antes da realização do exame e que nos informe seu peso e sua altura. Antes da sessão de procedimento de imagem iremos puncionar sua veia para a administração de contraste (gadolínio). Poderá sentir um pequeno ardor no momento da picada da agulha e posteriormente poderá vir a ter uma pequena mancha nesse local, mas que irá desaparecer em no máximo dois dias. O uso de meios de contraste é considerado seguro e seus efeitos colaterais são raros. Classificam-se em leves (náuseas, vômitos), moderados (edema facial e broncoespasmo, entre outras) ou graves (insuficiência renal ou respiratória, inclusive com risco de morte). Quando presentes, as reações alérgicas cutâneas leves são as mais frequentes. Já os efeitos colaterais graves, como laringoespasmo (fechamento da glote) e choque anafilático (reação alérgica grave e potencialmente fatal), são muito raros, com incidências que variam de 1 para 100.000 a 1 para 400.000 exames contrastados realizados. No geral, descreve-se incidência de 0,01% de reações alérgicas com o uso de gadolínio.

Será necessário ainda que você compareça ao laboratório do Instituto do Coração (InCor) para realizar coleta de sangue (cerca de 20 mL), no qual serão realizadas as seguintes dosagens: PCR, hemograma, albumina, troponina T e galectina-3. O procedimento da coleta consiste na preparação do material de coleta e higiene, limpeza (asepsia/antisepsia) do local a ser puncionado, aplicação de torniquete (compressão do braço para melhorar a técnica do procedimento), punção da veia (pode causar pequeno ardor no momento da picada da agulha e posteriormente poderá vir a ter uma pequena mancha local, que irá desaparecer em até dois dias), coleta do sangue em tubos apropriados, retirada do material de punção, verificação de complicações e orientações gerais após o procedimento.

Versão março/2015

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Sua amostra será utilizada para fins desta pesquisa e se, eventualmente, necessitarmos de outras dosagens, que não as acima citadas, você será consultado previamente para que possa autorizar, ou não, esse uso, bem como o Comitê de Ética pertinente. Caso venha a autorizar, deverá assinar um novo documento como este (termo de consentimento informado). Importante lembrar que a qualquer momento você poderá retirar sua autorização do uso da amostra, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento, que, respeitando o cronograma desta pesquisa, estará devidamente armazenada em temperatura e local adequados, com seus dados devidamente anonimizados (em sigilo), sob a guarda do investigador principal.

A sua participação nessa pesquisa não trará benefício direto imediato, contudo, poderá contribuir para um melhor entendimento de alterações cardíacas em pacientes com doença de Crohn e, possivelmente, melhora no tratamento desses pacientes.

A participação desse estudo é voluntária. O(A) senhor(a) poderá deixar de participar do estudo em qualquer uma de suas etapas sem nenhum prejuízo ao seu tratamento ou acompanhamento médico nesta Instituição.

Caso venha a ter algum dano que comprovadamente seja decorrente desta pesquisa o senhor receberá toda a assistência necessária ao seu restabelecimento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr César Nomura, que pode ser encontrado no endereço Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Telefone 2661-5058 e-mail cesarnomura@gmail.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 7585 /2661-1548 /2661-1549 ,e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo **“CARACTERIZAÇÃO TECIDUAL DO MIOCÁRDIO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR”**.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Dr. César Nomura, ou algum dos pesquisadores executantes Dr. Marcelo Assis Rocha, Dr. Roberto Nery Dantas Júnior ou o Dr. Antonildes Nascimento Assunção Júnior sobre a minha decisão em participar nesse estudo.

Assinatura do participante/representante legal

Data: / /

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: / /

Rubrica do pesquisador: _____

Versão março/2015

Rubrica do participante: _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº
 APTO: BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº
 APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

7.3 Anexo C – Casos exemplos mostrando imagens de ileocolonoscopia e de avaliação tecidual miocárdica de pacientes com DC.

Legenda: imagens de ileocolonoscopia, sequência de RTM, mapa T1 nativo e mapa de ECV (colunas da esquerda para a direita) mostrando casos de três pacientes diferentes. Linha superior: paciente com DC, SES-CD = 0 (remissão endoscópica), sem áreas de RTM, T1 nativo global miocárdico de 851,8 ms e VEC miocárdico global de 20,1%. Linha intermediária: paciente com, SES-CD = 12 (moderada inflamação endoscópica), RTM meso/epicárdico na parede inferior do segmento médio do VE, T1 nativo global miocárdico de 870,2 ms e VEC global miocárdico de 25,6%. Linha inferior: paciente com DC, SES-CD = 28 (acentuada inflamação endoscópica), sem sinais de RTM, T1 nativo global miocárdico de 953,0 ms e VEC global miocárdico de 33,9%.

RTM = relace tardio miocárdico; VEC = extracellular volume; DC = doença de Crohn; SES-CD = Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017 Apr 29;389(10080):1741–55.
2. 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 Jan;142(1):46-54.e42.
3. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The Spectrum of Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012 Jul;55(7):773–7.
4. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. 2018 Aug 23;13(2):144-164K.
5. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2010/11/28. 2011 Jun;17(6):1415–22.
6. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015/07/02. 2015 Aug;21(8):1982–92.
7. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2015 Apr 8;372(15):1441–52.
8. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and

- Malignancies. *J Crohn's Colitis*. 2015 Aug 20;9(11):945–65.
9. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2016 Mar 1;10(3):239–54.
 10. Biancone L, Mandal A, Yang H, Dasgupta T, Paoluzi AO, Marcheggiano A, et al. Production of immunoglobulin G and G1 antibodies to cytoskeletal protein by lamina propria cells in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1995 Jul;109(1):3–12.
 11. Das KM, Sakamaki S, Vecchi M, Diamond B. The production and characterization of monoclonal antibodies to a human colonic antigen associated with ulcerative colitis: cellular localization of the antigen by using the monoclonal antibody. *J Immunol*. 1987 Jul;139(1):77–84.
 12. Bhagat S, Das KM. A shared and unique peptide in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):103–8.
 13. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology*. 1990 Feb;98(2):464–9.
 14. Bunu D-M, Timofte C-E, Ciocoiu M, Floria M, Tarniceriu C-C, Barboi O-B, et al. Cardiovascular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Preventive Strategies. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Jan 13;2019:3012509.
 15. Aarestrup J, Jess T, Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Allin KH. Cardiovascular Risk Profile Among Patients With Inflammatory Bowel

- Disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals. *J Crohn's Colitis*. 2019 Mar 26;13(3):319–23.
16. Mitchell NE, Harrison N, Junga Z, Singla M. Heart Under Attack: Cardiac Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Oct 12;24(11):2322–6.
 17. Katsanos K, Tsianos E. The heart in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2002;15(2):124–33.
 18. Park EH, Kim BJ, Huh JK, Jeong EH, Lee SH, Bang KB, et al. Recurrent mesalazine-induced myopericarditis in a patient with ulcerative colitis. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012 Sep;20(3):154–6.
 19. Mitchell NE, Harrison N, Junga Z, Singla M. Heart under attack: Cardiac manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Nov 1;24(11):2322–6.
 20. Rungoe C, Nyboe Andersen N, Jess T. Inflammatory bowel disease and risk of coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2015 Nov 1;25(8):699–704.
 21. 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 Apr;106(4):741–7.
 22. Schicho R, Marsche G, Storr M. Cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets*. 2015;16(3):181–8.
 23. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 21;22(35):7868–81.
 24. D'Odorico I, Di Bella S, Monticelli J, Giacobbe DR, Boldock E, Luzzati R.

- Role of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2018 Jun 1;19(6):322–34.
25. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct 21;9(10):599–608.
 26. Wilson A, Teft WA, Morse BL, Choi Y-H, Woolsey S, DeGorter MK, et al. Erratum to: Trimethylamine-N-oxide: A Novel Biomarker for the Identification of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2016 Jan 2;61(1):325–325.
 27. Tang WHW, Li DY, Hazen SL. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Mar 8;16(3):137–54.
 28. Kruzliak P, Novák J, Novák M, Fodor GJ. Role of calprotectin in cardiometabolic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014 Feb 1;25(1):67–75.
 29. Galluzzo S, Patti G, Dicuonzo G, Di Sciascio G, Tonini G, Ferraro E, et al. Association between NOD2/CARD15 polymorphisms and coronary artery disease: a case–control study. *Hum Immunol*. 2011 Aug 1;72(8):636–40.
 30. Sørensen HT, Fonager KM. Myocarditis and inflammatory bowel disease. A 16-year Danish nationwide cohort study. *Dan Med Bull*. 1997 Sep;44(4):442–4.
 31. Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, Loftus E V. Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct 1;16(10):1607-1615.e1.
 32. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Lamberts M, Khalid U, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an

- increased risk of hospitalization for heart failure: a Danish Nationwide Cohort study. *Circ Heart Fail*. 2014 Sep;7(5):717–22.
33. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Reports*. 2011 May 1;63(3):629–42.
 34. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 8;55(23):2614–62.
 35. Parsai C, O'Hanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic cardiomyopathies. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Aug 2;14(1):54.
 36. Look DC, Locker DR. Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times. *Rev Sci Instrum*. 1970 Feb 11;41(2):250–1.
 37. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 2004 Jul 1;52(1):141–6.
 38. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017 Jan 30;18(1):89.
 39. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance

- (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular
Imagin. J Cardiovasc Magn Reson. 2017 Oct 9;19(1).
40. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, et al.
Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides
insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. Eur Heart J.
2012 May;33(10):1268–78.
 41. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA,
Neves MFT et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras
Cardiol. 2016;107(3Supl.3):1–83.
 42. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M, et
al. Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. Arq Bras Cardiol.
2016;107(3):7–13.
 43. Kuruvilla S, Janardhanan R, Antkowiak P, Keeley EC, Adenaw N, Brooks
J, et al. Increased Extracellular Volume and Altered Mechanics Are
Associated With LVH in Hypertensive Heart Disease, Not Hypertension
Alone. JACC Cardiovasc Imaging. 2015 Feb 1;8(2):172–80.
 44. American Diabetes Association AD. 2. Classification and Diagnosis of
Diabetes. Diabetes Care. 2016 Jan 1;39 Suppl 1(Supplement 1):S13-22.
 45. Vasanji Z, Sigal RJ, Eves ND, Isaac DL, Friedrich MG, Chow K, et al.
Increased left ventricular extracellular volume and enhanced twist function
in type 1 diabetic individuals. J Appl Physiol. 2017 Aug;123(2):394–401.
 46. Ntusi N, O'Dwyer E, Dorrell L, Wainwright E, Piechnik S, Clutton G, et al.
HIV-1-Related Cardiovascular Disease Is Associated With Chronic
Inflammation, Frequent Pericardial Effusions, and Probable Myocardial
Edema. Circ Cardiovasc Imaging. 2016 Mar;9(3):e004430.

47. Bhuva AN, Nordin S, Bulluck H, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Rosmini S, et al. Reproducibility of native T1 mapping using ShMOLLI and MOLLI - implications for sample size calculation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Dec;18(S1).
48. Araujo-Filho JAB, Assuncao AN, Tavares De Melo MD, Bière L, Lima CR, Dantas RN, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification in patients with left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(8):888–95.
49. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009 Apr 1;42(2):377–81.
50. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019 Jul 1;95:103208.
51. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: The SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505–12.
52. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's Disease Activity Index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.
53. Siegel CA, Whitman CB, Spiegel BMR, Feagan B, Sands B, Loftus E V, et al. Development of an index to define overall disease severity in IBD. *Gut*. 2018;67(2):244–54.

54. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):35.
55. Puntmann VO, Peker E, Chandrashekhar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease. *Circ Res*. 2016 Jul 8;119(2):277–99.
56. Bogaert J, Francone M. Pericardial disease: Value of CT and MR imaging. *Radiology*. 2013 May;267(2):340–56.
57. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E. Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18(1):51.
58. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1475–87.
59. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(4):244–50.
60. Ntusi NAB, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Matthews PM, Robson MD, et al. Diffuse myocardial fibrosis and inflammation in rheumatoid arthritis: Insights from CMR T1 Mapping. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 May 1;8(5):526–36.
61. Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, et al.

- Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):295–301.
62. Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Rai AB, Matthews PM, et al. Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis - A clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014 Mar 4;16(1).
 63. Hensel KO, Schneyder FEA, Wilke L, Heusch A, Wirth S, Jenke AC. Speckle Tracking Stress Echocardiography Uncovers Early Subclinical Cardiac Involvement in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
 64. Katsanos KH, Christodoulou DK, Pappas K, Pappas C, Tsianos E V. Electrocardiograph abnormalities in patients with active inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2007;20(4):275–81.
 65. Walley KR, Hebert PC, Wakai Y, Wilcox PG, Road JD, Cooper DJ. Decrease in left ventricular contractility after tumor necrosis factor- α infusion in dogs. *J Appl Physiol*. 1994;76(3):1060–7.
 66. Boyd JH, Kan B, Roberts H, Wang Y, Walley KR. S100A8 and S100A9 mediate endotoxin-induced cardiomyocyte dysfunction via the receptor for advanced glycation end products. *Circ Res*. 2008 May 23;102(10):1239–46.
 67. Boyd JH, Mathur S, Wang Y, Bateman RM, Walley KR. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreases contractility and initiates an NF- κ B dependent inflammatory response. *Cardiovasc Res*. 2006;72(3):384–

- 93.
68. Marchant DJ, Boyd JH, Lin DC, Granville DJ, Garmaroudi FS, McManus BM. Inflammation in myocardial diseases. *Circ Res*. 2012 Jan 6;110(1):126–44.
69. Hoffman M, Kyriazis ID, Lucchese AM, de Lucia C, Piedepalumbo M, Bauer M, et al. Myocardial Strain and Cardiac Output are Preferable Measurements for Cardiac Dysfunction and Can Predict Mortality in Septic Mice. *J Am Heart Assoc*. 2019 May 21;8(10):e012260.
70. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Tritapepe L, Lorini FL, Arcadipane A, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018 Dec 4;22(1):183.
71. Hinojar R, Foote L, Sangle S, Marber M, Mayr M, Carr-White G, et al. Native T1 and T2 mapping by CMR in lupus myocarditis: Disease recognition and response to treatment. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:717–26.
72. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, Bordonali T, Ricci C, Lanzarotto F, et al. Subclinical cardiac involvement in Crohn's disease and ulcerative colitis: an echocardiographic case-control study. *Panminerva Med*. 2016 Jun;58(2):115–20.
73. Bragagni G, Brogna R, Franceschetti P, Zoli G. Cardiac involvement in Crohn's disease: Echocardiographic study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(1):18–22.
74. Hensel KO, Abellan Schneyder FE, Wilke L, Heusch A, Wirth S, Jenke

- AC. Speckle Tracking Stress Echocardiography Uncovers Early Subclinical Cardiac Involvement in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Sci Rep*. 2017;7(1):2966.
75. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, et al. Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1574–80.
 76. McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med*. 2006 Aug 29;3(8):e297.
 77. Hintenberger R, Falkinger A, Danninger K, Pieringer H. Cardiovascular disease in patients with autoinflammatory syndromes. Vol. 38, *Rheumatology International*. Springer Verlag; 2018. p. 37–50.
 78. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015 Jun;125(6):2194–202.
 79. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The clinical significance of anti-beta-1 adrenergic receptor autoantibodies in cardiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Feb;44(1):75–83.
 80. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The clinical and diagnostic significance of anti-myosin autoantibodies in cardiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Feb;44(1):98–108.
 81. Caforio ALP, Marcolongo R, Jahns R, Fu M, Felix SB, Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. *Heart Fail Rev*. 2013 Nov;18(6):715–32.
 82. Caforio ALP, Angelini A, Blank M, Shani A, Kivity S, Goddard G, et al.

- Passive transfer of affinity-purified anti-heart autoantibodies (AHA) from sera of patients with myocarditis induces experimental myocarditis in mice. *Int J Cardiol.* 2015 Jan;179:166–77.
83. Caforio ALP, Adler Y, Agostini C, Allanore Y, Anastasakis A, Arad M, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. *Eur Heart J.* 2017;38(35):2649–62.