

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Livia dos Remédios Pamplona de Oliveira

**Prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes portadores de
Doença Inflamatória Intestinal**

Juiz de Fora

2023

Lívia dos Remédios Pamplona de Oliveira

**Prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes portadores de
Doença Inflamatória Intestinal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientadora: Prof. Dra. Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro

Juiz de Fora

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Oliveira , Lívia dos Remédios Pamplona de.

Prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal / Lívia dos Remédios Pamplona de Oliveira . -- 2024.

80 p. : il.

Orientador: Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientadora: Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2024.

1. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica . 2. Doença inflamatória intestinal. 3. Doença de Crohn. 4. Retocolite Ulcerativa. 5. Síndrome metabólica. I. Chebli, Júlio Maria Fonseca , orient. II. Ribeiro, Tarsila Campanha da Rocha , coorient. III. Título.

Lívia dos Remédios Pamplona de Oliveira

Prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes portadores de Doença Inflamatória Intestinal

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovada em 23 de janeiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro - Coorientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Fábio Heleno de Lima Pace
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Luiz Carlos Bertges
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora



Documento assinado eletronicamente por **Julio Maria Fonseca Chebli, Professor(a)**, em 23/01/2024, às 11:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Carlos Bertges, Usuário Externo**, em 24/01/2024, às 09:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabio Heleno de Lima Pace, Professor(a)**, em 25/01/2024, às 08:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro, Professor(a)**, em 26/01/2024, às 16:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uff (www2.uff.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1662016** e o código CRC **88C18DBE**.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo que tenho e por me iluminar e amparar sempre.

Ao meu orientador, Dr. Júlio Chebli, pelos ensinamentos e por ser a inspiração para seguir nesse caminho de dedicação ao estudo e à pesquisa.

À Dra. Tarsila, pelo grande auxílio com a análise dos resultados e escrita do artigo.

Aos Drs. Fábio Pace e Luiz Carlos Bertges, por participarem da banca examinadora.

Aos meus pais, David e Lígia, meu porto-seguro, por terem me ensinado desde cedo a importância dos estudos e sempre me apoiarem na luta pelos meus objetivos.

Ao Lucas, meu filhinho, por ser a inspiração mais profunda em todos os dias da minha vida.

Ao Rafael, por dividir comigo os desafios do dia-a-dia.

À minha irmã Luana, pelo incentivo.

À amiga Helena, por todas as idéias e apoio em diferentes momentos.

A todos os professores, médicos e alunos que participaram da pesquisa.

A todos os pacientes que gentilmente consentiram em participar da pesquisa e que me trazem um novo aprendizado a cada atendimento.

À Universidade Federal de Juiz de Fora, que me abriu todas as portas desde a faculdade até a residência médica e o mestrado.

RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) apresentam frequentemente alterações hepáticas. O aumento na prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) tem sido amplamente relatado em portadores de DII, permanecendo ainda incertos os mecanismos pelos quais essas duas doenças estão comumente associadas. A DHGNA, atualmente reconhecida pela nova nomenclatura Doença Hepática Esteatótica associada à Disfunção Metabólica (DHE-MET), é definida pela presença de esteatose hepática em exame de imagem e de pelo menos um fator de risco cardiometabólico. Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência de DHGNA em pacientes portadores de DII e os possíveis fatores de risco relacionados à presença de DHE-MET nesses pacientes. Foi realizado um estudo transversal em adultos portadores de DII no Centro de DII do Hospital Universitário-EBSERH-UFJF, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2021. Foram excluídos pacientes com consumo de álcool $\geq 20\text{g/d}$, doenças hepáticas crônicas de outras etiologias ou uso de metotrexato. Dados clínico-demográficos, características inerentes à DII e perfil hepático foram coletados e expressos em frequência, média e desvio-padrão. Para os modelos de predição de DHE-MET foram realizados modelos de regressão logística binária. Foram incluídos 140 pacientes; 67,1% eram do sexo feminino, com média de idade de $49,7 \pm 13,7$ anos, e 63,6% tinham doença de Crohn. A duração média da DII foi de $9,7 \pm 7,9$ anos. DHGNA foi evidenciada em 45% dos pacientes e DHE-MET, em 44,3%. Em 63,5% a fibrose avançada pôde ser excluída pelo FIB-4. Pacientes com DHE-MET eram mais velhos ($p=0,003$) e apresentavam maior número de componentes da síndrome metabólica (SM) ($2,9 \pm 1,1$ versus $1,6 \pm 1,0$; $p < 0,001$), maior circunferência abdominal ($p < 0,001$) e índice de massa corporal ($p < 0,001$). O único fator relacionado à DII que se associou à DHE-MET foi a duração da doença ($11,6 \pm 9,5$ versus $8,3 \pm 6,2$; $p = 0,017$). Maior número de componentes da SM e obesidade aumentaram em 2,2 vezes e circunferência da cintura alterada aumentou em 2,9 vezes a ocorrência de DHE-MET. Observou-se uma elevada prevalência de DHGNA em pacientes com DII, sendo os principais fatores de risco relacionados à SM, e não às características da DII ou ao seu tratamento.

Palavras-chave: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. Doença inflamatória intestinal. Doença de Crohn. Retocolite Ulcerativa. Síndrome metabólica. Fibrose hepática.

ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD) frequently present liver changes. The increase in the prevalence of non-hepatic fatty liver disease (NAFLD) has been widely reported in patients with IBD, and the mechanisms by which these two diseases are commonly associated remain unclear. NAFLD, currently recognized by the new nomenclature of Steatotic Liver Disease associated with Metabolic Dysfunction (MASLD), is defined by the presence of hepatic steatosis on imaging examination and at least one cardiometabolic risk factor. The objectives of the study were to evaluate the prevalence of NAFLD in patients with IBD and possible risk factors related to MASLD in these patients. A cross-sectional study was carried out on adults with IBD from January 2019 to December 2021. Patients with alcohol consumption > 20 g/d, those with other liver diseases or those using methotrexate were excluded. Clinical-demographic data, characteristics inherent to IBD and liver profile were collected and expressed as frequency, mean and standard deviation. For the MASLD prediction models, binary logistic regression models were performed. 140 patients were included; 67.1% were female, with a mean age of 49.7 ± 13.7 years, and 63.6% had Crohn's disease. The mean duration of IBD was 9.7 ± 7.9 years. NAFLD was evident in 45% of patients and MASLD was observed in 44.3%. Advanced liver fibrosis was excluded in 63.5% by FIB-4. Patients with MASLD were older ($p=0.003$) and had a higher number of metabolic syndrome components (2.9 ± 1.1 versus 1.6 ± 1.0 ; $p < 0.001$), greater abdominal circumference ($p < 0.001$) and body mass index ($p < 0.001$). The only factor related to IBD associated with MASLD was disease duration (11.6 ± 9.5 versus 8.3 ± 6.2 ; $p = 0.017$). A higher number of MS components and obesity increase by 2.2 times and an altered waist circumference by 2.9 times the occurrence of MASLD. A high prevalence of MASLD was observed in patients with IBD, with the main risk factors associated with MS predicting it, not IBD features or its treatment.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease. Inflammatory bowel disease. Crohn's Disease. Colitis Ulcerative. Metabolic syndrome. Liver fibrosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Nova nomenclatura para doença hepática esteatótica.....	14
Figura 2 - Seleção de participantes elegíveis para o estudo.....	45
Figura 3 - Correlação entre componentes da síndrome metabólica e a presença de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica.....	48
Figure 1 - Correlation between components of the metabolic syndrome and the presence of steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction.....	74

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Características clínico-demográficas de portadores de DII com e sem doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica.....46
- Tabela 2 – Análise multivariada dos fatores preditivos associados à presença de doença hepática esteatótica em portadores de Doença Inflamatória Intestinal.....49
- Table 1 – Clinical-demographic characteristics of IBD patients with steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction.....73
- Table 2 – Predictive factors associated with the presence of steatotic liver disease in patients with inflammatory bowel disease.....74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
Anti-TNF	Anti-fator de necrose tumoral
CAP	Parâmetro de atenuação controlado
CC	Corticosteroides
CEP	Colangite esclerosante primária
DC	Doença de Crohn
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DII	Doença inflamatória intestinal
DILI	Lesão hepática induzida por drogas
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EASL	Associação Europeia para o Estudo do Fígado
FA	Fosfatase alcalina
FIB-4	Índice de fibrose-4
GGT	Gama glutamil transferase
HBI	Índice de Harvey-Bradshaw
HAI	Hepatite autoimune
HSI	Índice de esteatose hepática
HU-UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
IC	Intervalo de confiança
ID	Intestino delgado
IMC	Índice de massa corpórea
MAFLD	Doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica
MASLD	Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica
MASH	Esteatohepatite associada à disfunção metabólica
MTX	Metotrexato
NAFLD score	Escore de fibrose da doença hepática gordurosa não alcoólica
NASH	Esteatohepatite não alcoólica
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reativa

RCU	Retocolite ulcerativa
RM	Ressonância magnética
SM	Síndrome metabólica
TC	Tomografia computadorizada
TE	Elastografia transitória
TGI	Trato gastrointestinal
TNF	Fator de necrose tumoral
US	Ultrassonografia
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	CONSIDERAÇÕES SOBRE DHGNA.....	11
1.2	TERMINOLOGIA.....	12
1.3	DIAGNÓSTICO DA DHGNA.....	13
1.3.1	Imagem para diagnóstico de DHGNA.....	15
1.4	CONSIDERAÇÕES SOBRE DII.....	17
1.5	CORRELAÇÃO ENTRE DHGNA E DII.....	18
1.6	FISIOPATOLOGIA.....	19
1.6.1	DHGNA em pacientes com baixo peso.....	24
1.7	INCIDÊNCIA DE DHGNA EM DII.....	26
1.8	PREVALÊNCIA DE DHGNA EM DII.....	26
1.9	FATORES DE RISCO PARA DHGNA EM DII.....	31
1.9.1	Medicamentos em DII e relação com DHGNA.....	35
1.10	FIB-4 E NAFLD.....	39
2	OBJETIVOS	41
3	METODOLOGIA	42
3.1	QUESTÕES ÉTICAS.....	42
3.2	DESENHO DO ESTUDO.....	42
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
4	RESULTADOS	45
4.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	45
4.2	PREVALÊNCIA DE DHGNA EM DII.....	47
4.3	FATORES ASSOCIADOS A MASLD EM DII	48
5	DISCUSSÃO	50
6	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	54
	APÊNDICE A - APROVAÇÃO PELO CEP	60
	ANEXO A - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	64
	ANEXO B - CÓPIA DO ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA	65

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE DHGNA

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma doença hepática crônica, relacionada à resistência insulínica e à síndrome metabólica, na ausência de causas secundárias como a ingestão significativa de álcool. Atualmente, constitui uma das causas mais comuns de doença hepática no Ocidente, atingindo 17% a 46% dos adultos na população geral, com variações devidas aos métodos diagnósticos, idade, sexo e raça (PRINCIPI et al., 2018). Sua prevalência é muito maior em grupos de pacientes portadores de obesidade e/ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (PAPAEFTHYMIOU et al., 2022).

A DHGNA constitui-se em amplo espectro contínuo e bidirecional que vai desde a esteatose hepática até a esteatohepatite (NASH), que além da esteatose apresenta algum grau de inflamação lobular e de balonização dos hepatócitos, com ou sem fibrose hepática. Após instalação da fibrose, pode haver progressão para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHAO et al, 2016). O risco de esteatohepatite é duas a três vezes maior nos indivíduos portadores de obesidade e/ou DM2 (CUSI et al., 2022). Estima-se que entre 10% e 20% dos pacientes com DHGNA desenvolverão NASH e progredirão para cirrose e suas complicações (PAPAEFTHYMIOU et al., 2022). Observa-se ainda que a fibrose hepática progride um estágio por década, mas a taxa de progressão ou regressão varia consideravelmente de um indivíduo para outro (PERSONS et al., 2022). A DHGNA é atualmente a segunda principal indicação de transplante hepático entre adultos, sendo a primeira entre mulheres e provavelmente crescerá para principal indicação geral nas próximas décadas (PAPAEFTHYMIOU et al., 2022).

A DHGNA está associada a distúrbios metabólicos como obesidade, resistência à insulina, DM2, hipertensão arterial e dislipidemia, havendo aumento do risco de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, e consequentemente da mortalidade. O DM2 é considerado um dos principais impulsionadores da progressão da doença hepática. Outros fatores como idade acima de 50 anos, resistência à insulina, síndrome metabólica, hipertensão, dislipidemia, hipotireoidismo, síndrome dos ovários policísticos e apneia obstrutiva do sono também impulsionam a progressão da DHGNA, assim como etilismo associado (CUSI et al., 2022; PERSONS et al., 2022).

Existem diferentes definições sobre o limite de consumo de álcool que diferencie a doença hepática alcoólica da DHGNA (ONWUZO et al., 2023). Segundo a American Association for

the Study of Liver Diseases (AASLD), ingestão significativa recente ou contínua corresponderia a mais de 21 drinks/ semana para os homens e mais de 14 drinks/ semana para as mulheres (1 drink= 14g de álcool puro) (PERSONS et al., 2022). A definição atual de DHGNA exclui o consumo de > 20g/30g de álcool por dia em mulheres e homens, respectivamente. O consumo de 30g-60g/dia de álcool no cenário de DHGNA altera a história natural da doença e pode alterar a resposta à terapêutica (RINELLA et al., 2023). Além disso, é difícil avaliar o efeito do álcool na progressão da DHGNA devido ao relato impreciso do seu consumo e às diferenças genéticas na suscetibilidade a lesões hepáticas relacionadas (ONWUZO et al., 2023).

1.2 TERMINOLOGIA

O termo “esteatohepatite não alcoólica” foi introduzido em 1980 por Jurgen Ludwig. Posteriormente, a expressão “doença hepática gordurosa não alcoólica” (DHGNA) foi usada para descrever os subtipos histológicos fígado gorduroso não alcoólico e esteatohepatite não alcoólica (NASH) (RINELLA et al., 2023).

O termo “MAFLD”, que significa doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica, foi proposto por Eslam et al. em 2020, por ser potencialmente mais representativo e inclusivo do que “NAFLD” (traduzido como DHGNA), destacando a função do estresse metabólico e o fato de que a MAFLD não se constitui em um diagnóstico de exclusão (RINELLA et al., 2023). MAFLD, assim como o termo anterior NAFLD, representa a manifestação hepática de um distúrbio multissistêmico, heterogêneo em suas causas, apresentação, curso e resultados. Até recentemente, a exclusão de outras doenças crônicas do fígado, por exemplo, ingestão abusiva de álcool, era necessária para o diagnóstico de MAFLD; entretanto, atualmente, busca-se um diagnóstico com critérios positivos. Além disso, a crescente prevalência de MAFLD possibilita sua coexistência com outras causas de hepatopatia crônica. História prévia de etilismo deve ser considerada, pois os pacientes podem ter as duas etiologias concomitantes. A gravidade da doença deve ser descrita pelo grau de atividade e pelo estágio da fibrose na biópsia hepática. (ESLAM et al., 2020).

A Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (AASLD) e Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), através de um painel de especialistas em 2022/2023, analisou os termos utilizados, considerando “não alcoólico” e “gorduroso” estigmatizantes. Doença hepática esteatótica foi escolhida para abranger as várias etiologias da esteatose. O termo esteatohepatite foi mantido por ser considerado importante conceito

fisiopatológico. O novo termo escolhido para substituir a DHGNA foi doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD). Houve consenso para mudar a definição incluindo a presença de pelo menos um de cinco fatores de risco cardiometabólicos em adição à esteatose hepática. A maioria dos especialistas escolheu doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica como o termo de substituição para DHGNA e esteatohepatite associada à disfunção metabólica (MASH) como termo substituto para NASH. Os pacientes definidos anteriormente como DHGNA podem ser incluídos na nova categoria de MASLD (RINELLA et al., 2023).

A mudança de denominação em favor de um diagnóstico positivo, baseado na presença de fatores de risco cardiometabólicos, permitirá uma reclassificação da maioria dos casos anteriormente conhecidos como “lean NASH” na categoria MASLD, já que na maioria, tais fatores de risco estarão presentes (RINELLA et al., 2023).

Nesta dissertação, optamos por utilizar predominantemente o termo Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, com a abreviatura DHGNA, devido à maioria dos estudos da literatura utilizados como referência adotarem esta nomenclatura e pela aprovação no Comitê de Ética utilizando a mesma. No artigo, utilizamos o termo atualizado doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, cuja abreviatura em inglês seria MASLD e em português, DHE-MET.

1.3 DIAGNÓSTICO DE DHGNA

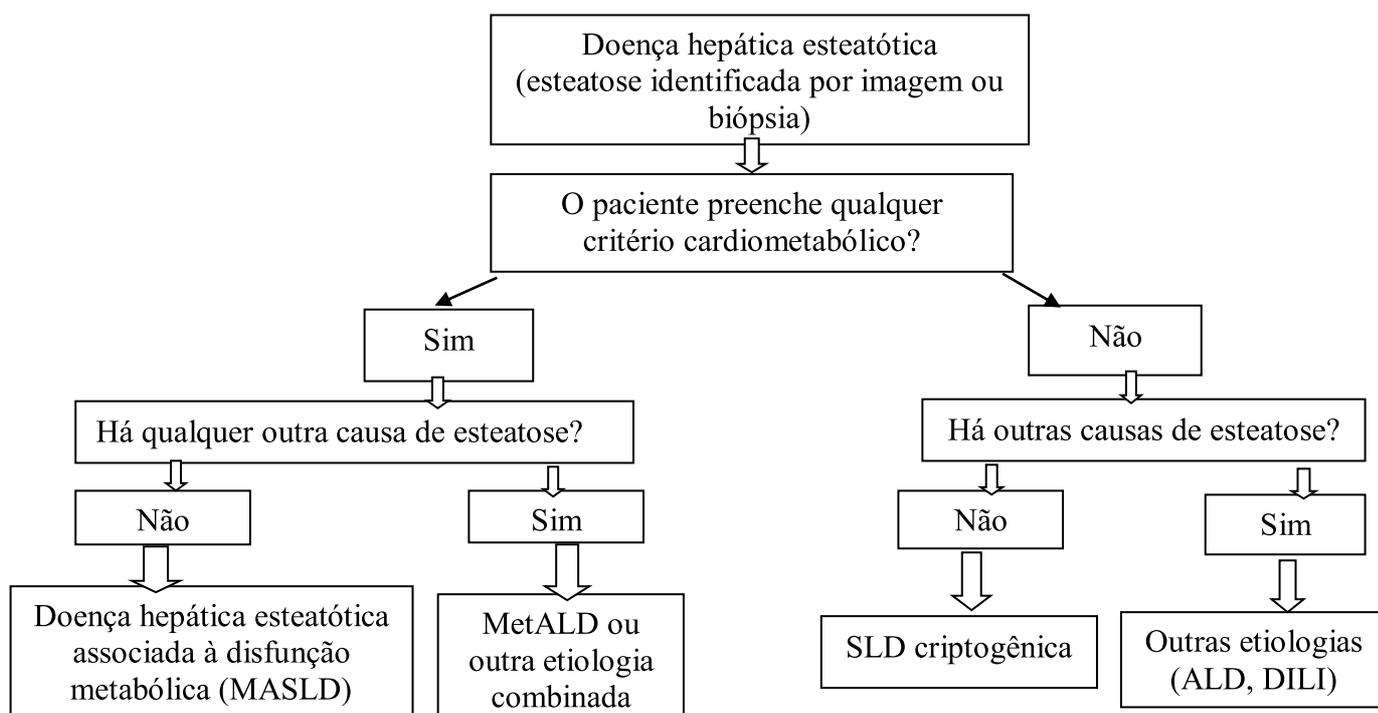
O diagnóstico de DHGNA depende da avaliação clínica, laboratorial e de imagem em conjunto, incluindo fatores de risco, testes sorológicos para excluir outras causas de hepatopatia e achados de imagem relevantes, incluindo esteatose hepática e/ou fibrose. Ferramentas não invasivas como sistemas de pontuação clínica, biomarcadores séricos e elastografia são utilizados para discriminar pacientes com esteatohepatite e fibrose avançada. A elastografia transitória (FibroScan), a elastografia por onda de cisalhamento e a elastografia por ressonância permitem a avaliação não invasiva da fibrose hepática, porém com limitações quanto a estágios intermediários de fibrose e alta atividade inflamatória (SAFFO et al., 2022). A biópsia hepática representa o padrão-ouro, porém pode ocasionar complicações (dor, sangramento, infecção, pneumotórax, hemotórax, hemobilia, peritonite biliar, perfuração intestinal ou até mesmo óbito), além de ter outras limitações, como reduzida aceitabilidade, variabilidade de amostragem e custo mais alto (CUSI et al., 2022; TRIFAN et al., 2022). Geralmente, a biópsia hepática deve ser reservada para casos com fatores confundidores, para

descartar outras formas de doença hepática ou caracterizar melhor o processo da doença (ESLAM et al., 2020).

A esteatose hepática é definida na histologia pela presença de pelo menos 5% de infiltração gordurosa sem lesão hepatocelular, na ausência de outros fatores etiológicos, como álcool, drogas e outras causas de hepatopatia crônica. Esteatohepatite (NASH) envolve pelo menos 5% de esteatose e inflamação com lesão de hepatócitos (balonização), inclusões hialinas de Mallory e infiltrado inflamatório linfocítico e neutrofílico misto em áreas perivenulares, na presença ou não de fibrose. A fibrose, por sua vez, é subdividida nos seguintes estágios: F0–F1 (NASH precoce, sem ou com fibrose leve); F2 (NASH com fibrose significativa); F3 (fibrose avançada) e F4 (cirrose) (PERSONS et al., 2022; ONWUZU et al., 2023).

As recomendações a respeito da nova nomenclatura podem ser visualizadas na figura 1.

Figura 1- Nova nomenclatura para doença hepática esteatótica



Fonte: Modificado de Rinella et al. 2023

MASLD: Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. MetALD: MASLD + ingestão aumentada de álcool. SLD: Doença Hepática Esteatótica. ALD: Doença Hepática associada ao álcool. DILI: Injúria hepática induzida por drogas.

Os critérios cardiometabólicos para diagnóstico de MASLD são os seguintes, devendo preencher pelo menos 1 dos 5:

- Circunferência da cintura > 94 cm em homens ou > 80 cm em mulheres (ou ajustados pela etnia)
- Pressão arterial \geq 130/85 mmHg ou tratamento medicamentoso específico
- Triglicérides \geq 150 mg/dl ou tratamento medicamentoso específico
- HDL-colesterol \leq 40 mg/dl em homens e \leq 50 mg/dl em mulheres ou tratamento medicamentoso específico
- Níveis de glicose em jejum \geq 100 mg/dl ou níveis de glicose pós-carga de 2 horas de \geq 140 mg/dl ou HbA1c \geq 5,7% ou diabetes tipo 2 ou tratamento para diabetes tipo 2. (RINELLA et al., 2023).

1.3.1 Imagem para diagnóstico de DHGNA

A ultrassonografia (US), devido ao seu custo-benefício e disponibilidade, é a ferramenta de imagem mais utilizada para o diagnóstico de DHGNA, porém tem baixa precisão para detectar esteatose leve. A sensibilidade da imagem diminui quando o conteúdo de gordura no fígado é inferior a 20-30%. US é operador-dependente e sua sensibilidade diminui na obesidade mórbida (IMC>40) (PERSONS et al., 2022). US e tomografia computadorizada (TC) tiveram 100% e 93% de sensibilidade na detecção de mais de 33% de gordura, com valores preditivos positivos de 62% e 76%, respectivamente (SAADEH et al., 2002).

A ressonância magnética (RM) apresenta sensibilidade de 77–91% e especificidade de 80–87% na detecção de esteatose histológica maior ou igual a 5%, além de ser a modalidade de escolha para a quantificação não invasiva da esteatose, com boa reprodutibilidade e algum aumento na concordância interobservador. A RM demonstra desempenho diagnóstico superior em comparação com US e TC (ADAMS et al., 2018). Métodos baseados em ressonância, incluindo fração de gordura com densidade de prótons (PDFF), espectroscopia, mapeamento T1, gadoxetato e imagem multiparamétrica, foram estudados na detecção de esteatose, esteatohepatite e fibrose. Porém, a aplicação de algumas dessas técnicas é limitada por restrições tecnológicas. O PDFF é o mais disponível e se correlaciona com alterações na atividade histológica da doença, inclusive fibrose (HONG et al., 2022).

É importante destacar que nenhuma das características radiológicas incluídas na US, TC ou RM conseguem distinguir pacientes com balonização de hepatócitos, corpúsculos de Mallory ou fibrose. Portanto, são incapazes de detectar esteatohepatite ou distingui-la apenas da presença de esteatose (SAADEH et al., 2002).

Na ultrassonografia, a presença de esteatose evidencia-se por padrão hepático brilhante, levando a aumento do contraste fígado-rim. A definição de esteatose como leve é baseada na presença de um leve aumento na ecogenicidade hepática e um pequeno contraste fígado-rim. Na esteatose moderada verifica-se grande diferença de ecogenicidade fígado-rim e perda de ecos das paredes dos ramos periféricos da veia porta e na grave verifica-se grande diminuição na penetração dos ecos, grande contraste fígado-rim e perda de ecos das paredes dos ramos principais da veia porta (PAIGE et al. 2017).

Na ultrassonografia, as diferenças da ecogenicidade são definidas como: grau 0 - ecogenicidade normal; grau 1 - aumento leve e difuso de ecos finos no parênquima hepático com visualização normal do diafragma e bordas dos vasos intra-hepáticos; grau 2- aumento moderado e difuso de ecos finos com visualização ligeiramente prejudicada de vasos intra-hepáticos e diafragma; grau 3 - aumento acentuado nos ecos finos com pobre ou não visualização das bordas dos vasos intra-hepáticos, diafragma e lobo posterior direito do fígado (SAADEH et al., 2002).

Na tomografia, a intensidade da infiltração gordurosa hepática é classificada como: grau 0 - normal; grau 1 - atenuação do fígado ligeiramente menor que a do baço; grau 2 - diferença mais pronunciada entre fígado e baço, vasos intra-hepáticos não vistos ou atenuação ligeiramente maior do que o fígado; grau 3 - atenuação do fígado marcadamente reduzida com contraste nítido entre fígado e vasos intra-hepáticos. Já na ressonância, as imagens de fase são obtidas medindo-se uma região de interesse nos lobos esquerdo e direito e calculando uma razão com o baço sendo a referência interna. Quanto mais baixa a proporção, mais queda de sinal e, portanto, maior teor de gordura (SAADEH et al., 2002).

A elastografia transitória (TE) é uma ferramenta não invasiva para avaliar a rigidez do fígado, sendo rápida e fácil de realizar quando disponível, tendo alta precisão e reprodutibilidade na detecção de fibrose avançada e cirrose. O parâmetro de atenuação controlado (CAP), medido simultaneamente com a rigidez hepática, capta o grau de atenuação pela gordura, sendo que o valor utilizado para diagnóstico de esteatose é $CAP \geq 248$ decibéis/metro. Portanto, o método tem um bom desempenho em comparação com a biópsia para detecção de esteatose e fibrose significativa (PALUMBO et al, 2019). Estudo de coorte realizado por Mancina e cols. encontrou uma forte correlação entre a esteatose hepática avaliada por ultrassonografia e por elastografia (MANCINA et al., 2016).

Pacientes com medida da rigidez hepática $< 8,0$ kPa são consideradas de baixo risco para fibrose clinicamente significativa ($\geq F2$). Se essa medida for $> 12,0$ kPa, o risco de fibrose avançada é alto, com valores preditivos positivos de 76% e 88% em populações atendidas em

clínicas de diabetes e hepatologia, respectivamente, os quais seriam menores em populações de cuidados primários. Recomenda-se, portanto, considerar valores $<8,0$ kPa para o grupo de baixo risco; 8,0 a 12,0 para o grupo de risco indeterminado e $>12,0$ kPa para o grupo de alto risco para fibrose hepática avançada. A elastografia por ressonância magnética apresenta melhor precisão, porém tem custo maior e disponibilidade limitada (PERSONS et al. 2022).

1.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE DII

A doença inflamatória intestinal (DII) consiste em uma afecção inflamatória crônica acometendo o trato gastrointestinal (TGI), englobando a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) (LICHTENSTEIN et al., 2009). A RCU e a DC, tipicamente, apresentam períodos de remissão e recaídas, caracterizadas por sintomas de dor abdominal, diarreia, sangramento e perda de peso, com importante comprometimento da qualidade de vida (LEHMANN et al., 2015; MAGRI et al., 2019). A etiologia precisa da DII ainda é desconhecida, sendo considerada multifatorial, envolvendo fatores genéticos, imunológicos e da microbiota intestinal (IMBRIZI et al., 2023; BAIMA et al., 2022). Na RCU ocorre acometimento inflamatório limitado a mucosa e submucosa do cólon e reto, sendo a inflamação contínua da mucosa e os granulomas ausentes nas biópsias (STANGE et al., 2008). A inflamação inicia-se caracteristicamente no reto e se estende proximalmente de maneira contínua, podendo afetar uma extensão variável do cólon (STANGE et al., 2008). Já a DC pode envolver qualquer segmento do tubo digestivo, da boca ao ânus, com preferência pela região ileal ou ileocecal, sendo característica a inflamação transmural da parede intestinal, formação de granulomas não caseosos, além da possibilidade de lesões estenosantes e/ou fistulizantes (PONTTE et al., 2010). Na DC se observam áreas descontínuas de inflamação da mucosa, com presença de ulceração, eritema, edema ou estreitamento luminal. Até um terço dos pacientes portadores de DC apresenta estenoses, fístulas ou abscessos no momento do diagnóstico e a maioria dos pacientes, com a evolução da doença, irá desenvolver uma complicação, com cerca de metade necessitando de cirurgia dentro de 10 anos após o diagnóstico (TORRES et al., 2020). Por sua vez, na RCU mais frequentemente se observam sintomas como tenesmo, urgência e diarreia com presença de sangue (BAIMA et al., 2022).

O tratamento da DII consiste no uso de um ou mais medicamentos, levando-se em consideração a localização, extensão e gravidade da doença, presença ou não de manifestações extraintestinais, complicações, resposta prévia a outras terapias, dentre outros. Os medicamentos atualmente utilizados são os 5-amilossalicilatos (5-ASA: sulfassalazina e

mesalazina), corticosteroides (prednisona, prednisolona, hidrocortisona e budesonida), imunossupressores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexate) e biológicos, incluindo os agentes anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF: Infliximabe, Adalimumabe, Certolizumabe Pegol, Golimumabe), anti-integrinas ($\alpha4\beta7$: Vedolizumabe), antagonista da interleucina 12/23 (Ustekinumabe), pequenas moléculas (inibidores da Janus Kinase- JAK e inibidores da esfingosina 1-fosfato- S1p) (RAINE et al., 2022; TORRES et al., 2020; IMBRIZI et al., 2023).

1.5 CORRELAÇÃO ENTRE DHGNA e DII

A DII e a DHGNA são condições de prevalência crescente que impõem ônus econômico ao paciente e sociedade cada vez maior. Além disso, pacientes portadores de DII com DHGNA concomitante estão potencialmente em maior risco de anormalidades hepáticas, fato que pode afetar seu manejo clínico (ZAMANI et al., 2022). Aproximadamente 20% dos pacientes com DII apresentam alteração nos testes hepáticos, sendo sua causa mais comum a presença de DHGNA (PRINCIPI et al., 2018), considerada a mais frequente comorbidade hepática afetando pacientes com DII.

Dados de estudos recentes sugerem aumento na prevalência de DHGNA em pacientes com DII em comparação com a população geral. Alguns atribuíram ao aumento geral da síndrome metabólica ou à terapia das DII, cada vez mais eficiente em alcançar a remissão e melhorar o estado nutricional. Entretanto, a patogênese da DHGNA na população com DII pode envolver fatores de risco específicos da doença, como inflamação crônica, hepatotoxicidade por drogas, uso de esteroides, desnutrição e disbiose intestinal (CHAO et al, 2016).

A DHGNA é geralmente assintomática até que ocorram complicações em estágio mais avançado (CHAO et al., 2016). A progressão da esteatose sem inflamação para esteatohepatite com inflamação e fibrose progressiva associa-se a morbidade e mortalidade consideráveis. Portanto, a identificação dos fatores de risco, o diagnóstico precoce e as intervenções necessárias são fundamentais no manejo desta condição (CHAO et al., 2016).

É importante destacar ainda que indivíduos diagnosticados com DII apresentam risco maior de readmissão hospitalar e morte devido à ocorrência concomitante de DHGNA/NASH (LIN et al., 2021). Palumbo e colegas (2019) relataram que pacientes com DHGNA e DII tinham mais doenças cardiovasculares e renais crônicas do que aqueles sem DHGNA, destacando pior prognóstico da associação das doenças (PALUMBO et al., 2019).

1.6 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da DHGNA em indivíduos com DII não é totalmente compreendida e ainda não se pode afirmar que a DII representa um fator de risco independente para a esteatose. Ambas as doenças são multifatoriais, envolvendo determinantes ambientais, genéticos, imunológicos e farmacológicos (ZAMANI et al., 2022). Ambos os distúrbios provavelmente surgiram da interação complexa da predisposição poligênica com múltiplos fatores ambientais (CHAO et al., 2016).

A progressão da esteatose simples para condições mais graves como esteatohepatite e cirrose tem forte influência de componentes genéticos. O determinante genético da DHGNA mais associado e amplamente validado envolve o PNPLA3. A proteína PNPLA3 é uma lipase altamente expressa no fígado humano, envolvida no metabolismo de lipídeos intra-hepáticos. Essa variante foi associada a maior risco de esteatose hepática e pacientes com DII portadores da variante PNPLA3 tiveram maior risco de progressão da doença hepática (SPAGNUOLO et al., 2021). Portadores de PNPLA3 I148M com DII têm maior risco de esteatose e biomarcadores mais altos de dano hepático (MANCINA et al., 2016). Um segundo gene chamado GTPase M relacionado à imunidade (IRGM) é capaz de influenciar o acúmulo de tecido adiposo visceral e o conteúdo de gordura hepática (SPAGNUOLO et al., 2021).

A substituição PNPLA3 I148M resulta em uma perda de função da atividade enzimática da proteína, influenciando no conteúdo de gordura hepática, sob uma grande variedade de estímulos, incluindo obesidade grave, adiposidade visceral, dieta, vírus, sobrecarga de ferro e consumo excessivo de álcool (MANCINA et al., 2016). O PNPLA3 foi fortemente associado ao aumento de triglicérides no conteúdo hepático devido ao aumento da lipogênese, porém mostrou-se independente de sobrepeso ou diabetes, podendo estar presente em indivíduos magros. Sugere-se que variantes genéticas podem afetar a gravidade, a progressão e a resposta ao tratamento da doença. O alelo de risco PNPLA3 G está associado a idade mais precoce de diagnóstico e as variantes M foram associadas a um risco aumentado de descompensação hepática, carcinoma hepatocelular e óbito (SAFFO et al., 2022).

Na maioria dos casos, a DHGNA está ligada à obesidade e é considerada manifestação hepática da síndrome metabólica. Interessante destacar que cerca de 15% a 40% dos adultos com DII são obesos e outros 20 a 40% estão acima do peso (GIBIINO et al., 2021). No entanto, a esteatose também pode ocorrer em pacientes com peso normal ou abaixo do peso ou naqueles com perfil metabólico normal, sugerindo que existem outros componentes que contribuem na patogênese. Tanto pacientes abaixo do peso como o sobrepeso e a obesidade

estimulam o tecido adiposo, afetam o metabolismo lipídico e podem gerar esteatose e inflamação intra-hepática. Em pacientes portadores de DII, tanto a obesidade quanto a desnutrição foram associados à esteatose (ADAMS et al., 2018).

A relação entre DHGNA e DM2 é bidirecional. O tecido adiposo visceral aumenta a gliconeogênese de novo e a gordura hepática está associada à resistência à insulina hepática. Por outro lado, a DHGNA, especialmente a NASH, exacerba a resistência à insulina hepática e no tecido adiposo, podendo contribuir para o desenvolvimento de DM2 (CUSI et al., 2022).

Entre os fatores nutricionais relacionados à ocorrência de DHGNA estão o consumo excessivo de carboidratos e açúcares simples, de gorduras saturadas e gorduras trans e o baixo aporte de fibras alimentares. As fibras levam à redução da glicemia pós-prandial, tendo a capacidade de se ligar aos ácidos biliares e seus sais, terminando na excreção de ácidos graxos. Além disso, as fibras são utilizadas pelas bactérias intestinais para produzir ácidos graxos de cadeia curta, contribuindo para regular o metabolismo lipídico no fígado e melhoram a sensibilidade à insulina. A desnutrição e a deficiência de proteínas, juntamente com sarcopenia, podem contribuir no desenvolvimento de esteatose hepática e esteatohepatite. O aporte adequado de aminoácidos e proteínas é imprescindível na regeneração dos hepatócitos, evitando assim o acúmulo de gordura no fígado. Outro fator importante no desenvolvimento da DHGNA é a baixa atividade física, que pode se associar aos fatores dietéticos (JARMAKIEWICZ-CZAJA et al., 2022).

É bem reconhecido que o ganho de peso leva ao acúmulo de triglicérides intra-hepáticos ao longo do tempo, sendo associado à progressão da doença hepática. A DHGNA é caracterizada pelo acúmulo de diferentes espécies de lipídios, incluindo lipídios tóxicos dentro dos hepatócitos, sendo que o dano hepatocelular resulta de um complexo equilíbrio envolvendo fígado, tecido adiposo e intestino. No decorrer do desenvolvimento da obesidade induzida pela dieta, a massa de adipócitos se expande para armazenar as calorias excedentes e a secreção de leptina aumenta agindo nos tecidos periféricos, estimulando a oxidação compensatória de ácidos graxos e dividindo o excedente calórico em adipócitos brancos. Porém, subsequentemente, os níveis de leptina elevados não são mais capazes de manter oxidação compensatória suficiente nos tecidos não adiposos, gerando espécies lipídicas tóxicas que atuam na patogênese da esteatose hepática (SPAGNUOLO et al., 2019).

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a correlação entre DHGNA e DII, incluindo síndrome metabólica, desnutrição, efeitos da inflamação intestinal e disbiose, cirurgias de ressecção intestinal e impacto de medicações (SARTINI et al., 2018).

McGowan et al. identificaram que o tratamento da DII, ao atingir remissão prolongada e melhora do estado nutricional, ocasiona aumento do IMC nesta população, maior risco de síndrome metabólica e de desenvolvimento da DHGNA (SARTINI et al., 2018). Durante as remissões, a nutrição de alto teor calórico e a absorção restaurada da mucosa contribuem para o ganho de peso, podendo predispor assim à DHGNA. A prevalência mais alta de DHGNA em pacientes com DII pode simplesmente estar relacionada ao aumento das taxas de obesidade presente também nesta população, assim como maior IMC e diabetes estão associados a um risco aumentado de desenvolver DHGNA (PAPAEFTHYMIYOU et al., 2022).

Pesquisas recentes têm avaliado o papel do eixo intestino-fígado na patogênese da DHGNA relacionada à DII. Os principais fatores envolvidos neste eixo são a microbiota intestinal, componentes bacterianos e a barreira intestinal. Estudo de Miele et al. encontrou aumento da permeabilidade intestinal em pacientes com DHGNA e correlação com gravidade da esteatose. A microbiota contribui para a produção de ácidos graxos que levam ao aumento da permeabilidade intestinal e níveis elevados de endotoxina bacteriana portal, desencadeando um processo inflamatório intra-hepático (ADAMS et al., 2018). Acredita-se que a DHGNA que se desenvolve no contexto de DII seja o resultado da exposição a diversas citocinas inflamatórias, produtos bacterianos e catabólitos hepatotóxicos, que atingem a circulação portal e o fígado devido ao comprometimento da integridade da mucosa intestinal e da composição alterada da microbiota. Também já foi identificada uma barreira funcional no próprio fígado, composta por células endoteliais sinusoidais hepáticas, a qual pode contribuir para a eliminação de lipopolissacarídeos Gram-negativos da corrente sanguínea, evitando ou reduzindo a inflamação. De forma contrária, a interrupção desta barreira hepática promoveria a ativação das células de Kupffer e das células estreladas hepáticas, levando à lesão do órgão (SPAGNUOLO et al., 2017). Pacientes com DHGNA apresentam aumento da permeabilidade intestinal, o que pode levar à migração de bactérias, resultando em aumento dos níveis de lipopolissacarídeos. Estes contribuem para o desenvolvimento de endotoxemia metabólica e afetam a barreira intestinal, auxiliando no desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina e diabetes (VELTKAMP et al., 2022).

Há hipótese de que a DII mais grave promoveria o acúmulo de gordura hepática mais severo. Por outro lado, a esteatose hepática grave prejudicaria a doença intestinal. Tanto a DII quanto a DHGNA associam-se ao aumento da permeabilidade intestinal, observando-se a translocação de antígenos bacterianos e DNA em todo o sistema portal (SARTINI et al., 2018).

O TNF, que é uma citocina pró-inflamatória, está envolvido tanto na DHGNA quanto na DII e agentes anti-TNF proporcionariam um efeito protetor contra esteatose hepática, segundo alguns estudos (SOURIANARAYANANE et al., 2013). O TNF está associado à gravidade da DHGNA. Ao atuar em seu receptor, ele prejudica a sinalização da insulina, induzindo assim inflamação e resistência insulínica. Pode ainda participar da progressão para NASH e possivelmente para fibrose hepática, perpetuando o processo inflamatório e induzindo a proliferação local e ativação das células estreladas hepáticas. Desse modo, a inflamação ativa, influenciada pelo TNF, pode ser um fator chave para o desenvolvimento da DHGNA, mesmo em pacientes magros com DII (PAPAEFTHYMIOU et al., 2022). Em experimentos com ratos, a inibição do TNF reduziu o conteúdo de gordura hepática, inflamação e necrose em comparação com o placebo (LIKHITSUP et al., 2019).

As adipocinas mais estudadas são a adiponectina e a leptina. A adiponectina atua como um mediador antiinflamatório, sensibilizador de insulina e antiesteatótico; antagoniza o TNF e IL-6, sendo infrarregulado pelo TNF. Na DII, a adiponectina mostrou-se negativamente correlacionada com a gravidade da doença. A leptina parece aumentar no soro e no tecido adiposo mesentérico de pacientes com DII, contribuindo assim para inflamação, resistência à insulina e, possivelmente, para DHGNA (PAPAEFTHYMIOU et al., 2022).

As integrinas atuam em condições inflamatórias crônicas e fibróticas, citando-se a β 7-integrina, que se liga à molécula de adesão celular de endereçamento da mucosa (MAdCAM-1) do epitélio intestinal para facilitar a migração de leucócitos em casos de DII. A MAdCAM-1 tem sua expressão aumentada em doenças hepáticas crônicas, podendo promover fibrose através da indução da remodelação da matriz extracelular (PAPAEFTHYMIOU et al., 2022).

A proteína C reativa é um marcador de inflamação produzido no fígado pela secreção de IL-6, IL-1 e TNF- α , estando aumentado em alguns pacientes com DII. Níveis aumentados de PCR e IL-6 foram observados em pacientes com síndrome metabólica, estando correlacionados com o desenvolvimento de esteatose hepática (JARMAKIEWICZ-CZAJA et al., 2022).

Acredita-se que a ruptura da integridade do epitélio intestinal ocorra na DII, permitindo que bactérias e seus produtos penetrem, resultando em resposta imune aberrante e inflamação. O desequilíbrio entre Bacteroidetes e Firmicutes facilita o supercrescimento de colônias anormais que expressam mediadores que contribuem para a inflamação local e hepática através do eixo intestino-fígado. A inflamação intestinal e o estresse oxidativo rompe as junções estreitas da mucosa, permitindo a translocação bacteriana para o fígado através da circulação portal. Assim, uma resposta imune endógena é induzida no parênquima hepático,

predispondo ao desenvolvimento da DHGNA (PAPAEFTHYMIU et al., 2022). Alguns autores mencionam a associação de disbiose com o desenvolvimento de DHGNA, reduzindo Bacteroidetes, uma vez que na DII haveria diminuição na microbiota comensal e aumento de microorganismos patogênicos (JARMAKIEWICZ-CZAJA et al., 2022).

Existe ainda a hipótese de que hábitos alimentares com alto teor de proteínas e gorduras, ingestão excessiva de açúcar e de menor teor de vegetais e fibras influenciariam a barreira intestinal e afetariam a composição da microbiota, desempenhando um papel na fisiopatologia da DII e da DHGNA. Isto aconteceria nos pacientes portadores de DII ao longo dos anos, que, por receio de sintomas como diarreia e bloating, ingerem baixo teor de fibras e mais carne vermelha, podendo levar a uma maior prevalência de DHGNA mesmo em pacientes mais jovens (PRINCIPI et al., 2018).

Acredita-se que a função da resistência à insulina no desenvolvimento de NASH na retocolite ulcerativa não seja tão forte quanto sua função em pacientes com NASH puro. A esteatose hepática pode resultar da desnutrição e hipoproteinemia em pacientes com retocolite ulcerativa grave. A barreira intestinal é severamente danificada pela progressão da DII, com o aumento da sua permeabilidade facilitando o fluxo de substâncias hepatotóxicas, incluindo endotoxinas bacterianas. Por fim, esses antígenos desencadeariam resposta inflamatória no parênquima hepático (JAMALI et al., 2017).

A associação com ressecção intestinal representaria o impacto de um intestino curto no desenvolvimento de DHGNA. Outra hipótese seria que os pacientes que evoluíram para cirurgia teriam mais inflamação, a qual influenciaria no desenvolvimento de DHGNA (PAPAEFTHYMIU et al., 2022). Acredita-se que o aumento nos ácidos graxos livres plasmáticos, a diminuição das concentrações de carnitina e a deficiência de ácidos graxos essenciais teriam funções na ocorrência de esteatose hepática após cirurgias do delgado, podendo levar ao acúmulo de gordura intra-hepática, danos hepatocelulares e fibrose hepática (SOURIANARAYANANE et al. 2013).

O estado pró-inflamatório e a alteração da microbiota intestinal podem representar a ligação entre DII e DHGNA, suspeitando-se que um processo inflamatório ativo ocasione infiltração gordurosa hepática. A duração e a atividade da DII, além da idade do paciente, podem estar associadas ao aumento da DHGNA, sugerindo que o aumento da exposição à inflamação estaria envolvido na fisiopatologia. Maior duração da DII resulta em múltiplos fatores de risco para DHGNA, incluindo inflamação crônica recidivante, alteração da microbiota intestinal e drogas hepatotóxicas. A obesidade por si só também contribuiria no estado pró-inflamatório (CHAO et al., 2016; LIN et al., 2021).

O estado pró-inflamatório ocasiona a superexpressão de TNF alfa tanto na DII quanto na DHGNA. Porém, os dados são ainda conflitantes sobre o uso de agentes anti-TNF, se seriam ou não protetores para a DHGNA (PRINCIPI et al., 2018; CHAO et al., 2016). Alguns estudos sugerem que o ganho de peso secundário ao controle da DII por terapias biológicas contribuiria para o desenvolvimento da DHGNA. Agentes anti-TNF ou uso frequente de esteróides teriam seu próprio efeito independente na DHGNA, embora outros estudos não mostrem associação significativa entre o tratamento para DII e o risco de desenvolver DHGNA (LIKHITSUP et al., 2019).

Portanto, estudos adicionais são necessários para esclarecer o papel dos componentes fisiopatológicos que influenciam o desenvolvimento de DHGNA na DII.

1.6.1 DHGNA em pacientes com baixo peso

Embora o fenótipo da DII esteja mudando com a prevalência aumentada de obesidade e sobrepeso, alguns pacientes ainda sofrem de desnutrição significativa, muitas vezes relacionada a formas mais graves da doença e às restrições alimentares. A presença de DHGNA em pacientes com DII com baixo peso pode ser um indicador de diferente fisiopatologia, podendo indicar um risco maior para distúrbios metabólicos ou mesmo sugerir uma entidade diferente de DHGNA não associada a síndrome metabólica (ADAMS et al., 2018).

A desnutrição é geralmente definida pelo IMC $<18,5$ kg/m². Sua prevalência na DII em atividade varia de 25 a 69,7% em diferentes estudos e a frequência de desnutrição grave varia de 1,3% a 31,6%. Sua presença é particularmente comum em pacientes com doença de Crohn, mas também pode ser observada naqueles com retocolite ulcerativa em atividade (ADAMS et al., 2018).

Chen e cols. avaliaram 538 pacientes magros com DHGNA, observando que eles eram resistentes à obesidade, adotando mecanismos compensatórios, como aumento nos níveis séricos de ácidos biliares e atividade do fator de crescimento de fibroblastos-19 e apresentando perfil diferente de microbiota intestinal. A microbiota pode induzir inflamação hepática fornecendo ligantes de receptores do tipo toll (por exemplo, LPS, peptidoglicano, flagelos bacterianos e DNA), que levam à secreção de citocinas pró-inflamatórias. O aumento da permeabilidade intestinal e o desequilíbrio em relação à resposta imune levaria ao recrutamento de células T aberrantes para locais extraintestinais, como o fígado. Chen e cols. documentaram ainda alterações significativas na composição da microbiota de pacientes

magros com DHGNA, em nível de gênero, com aumento da ordem Clostridiales, incluindo *Ruminococcus*, *Clostridium sensu stricto 1*, *Romboutsia* e *Ruminococcaceae UCG-008*. Sabe-se que a sarcopenia contribui para resistência à insulina e gliconeogênese intra-hepática com a deposição de ácidos graxos livres. Além disso, os fatores inflamatórios envolvidos exercem sua função na patogênese da DHGNA. Em pacientes magros ou com peso normal e DHGNA, o alelo PNPLA3 p.I148M é mais frequente e tem sido associado com esteatohepatite e fibrose hepática (GIBIINO et al., 2021).

Estudo de caso-controle retrospectivo pareado por idade, gênero e doença, realizado por Adams e cols., comparou a presença de DHGNA em pacientes portadores de DII com peso significativamente baixo (IMC <18,5 kg/m²) e outros com peso normal (IMC 20-24,9 kg/m²) com objetivo de avaliar se o baixo peso seria associado com esteatose na ressonância magnética. A prevalência de DHGNA, definida como conteúdo de gordura intra-hepático de pelo menos 5%, mostrou-se significativamente mais alta nos pacientes com baixo peso, comparados àqueles com peso normal (88,5% versus 23%, p <0,001). Outros achados deste estudo foram que 18% dos pacientes com baixo peso mostraram esteatose moderada (conteúdo de gordura hepático de 34 a 66%) e nenhum paciente apresentou esteatose severa (conteúdo acima de 66%). O conteúdo de gordura no fígado parece ser maior em pacientes com IMC baixo do que em pacientes com IMC normal, correspondendo a esteatose hepática leve a moderada. Além disso, pacientes com baixo peso apresentaram enzimas hepáticas e diâmetros hepáticos ligeiramente aumentados, sugerindo distúrbios metabólicos iniciais. Esse grupo de pesquisadores observou que os pacientes com DHGNA relacionada à DII eram mais jovens e não apresentavam sinais de NASH ou fibrose hepática avançada. Estudos anteriores podem ter subestimado a prevalência de esteatose hepática em pacientes com baixo peso, devido à maioria deles serem baseados em ultrassonografia, a qual possui baixa precisão para esteatose hepática < 30%. Adicionalmente, a esteatose leve pode constituir uma proporção importante entre os pacientes com baixo peso portadores de DII (ADAMS et al., 2018).

Um estudo longitudinal de Hagström et al. descobriu que pacientes magros com DHGNA, apesar de apresentarem estágios mais baixos de fibrose e não terem um risco aumentado de mortalidade geral, estavam em maior risco de doença hepática grave, independentemente dos fatores confundidores, fato que destaca a importância de estarmos atentos a DHGNA nesse perfil de pacientes. Estudos em pacientes gravemente desnutridos com anorexia encontraram DHGNA, principalmente em pacientes com IMC < 12 kg/m². Descobriu-se que a lipólise induzida pela anorexia promoveria acúmulo de triglicerídeos e ácidos graxos livres no fígado (HAGSTRÖM et al., 2018).

Estudos reconhecem que 6-20% dos pacientes com MAFLD não apresentam sobrepeso nem obesidade. Pacientes magros metabolicamente não saudáveis podem ter acúmulo de gordura visceral, estando em risco de dano hepático e doenças cardiovasculares (ESLAM et al., 2020).

1.7 INCIDÊNCIA DE DHGNA EM DII

Há poucos estudos avaliando incidência de DHGNA em DII. Estudo longitudinal, realizado em um centro de referência canadense em DII, com acompanhamento durante 7 anos de 321 pacientes, teve como objetivo investigar a incidência de DHGNA e fibrose hepática em pacientes com DII, empregando ferramentas não invasivas validadas (HSI e FIB-4), considerando-se $HSI \geq 36$ para esteatose hepática e $FIB-4 \geq 2,67$ para fibrose hepática avançada. Índice de esteatose hepática (HSI) foi calculado como: $8 \times AST/ALT + IMC (+2$ se sexo feminino; $+2$ se diabetes). A incidência encontrada de DHGNA foi de 33,6% ou 9,1/100 pacientes-ano, em comparação com 0,029 a 3,1/100 pacientes-ano na população em geral. A acurácia do HSI foi de 83,3% quando comparada ao ultrassom, sendo considerado um biomarcador barato e com resultado imediato utilizado para triagem. Entre aqueles com DHGNA, 2,2% desenvolveram fibrose hepática avançada. O desenvolvimento de DHGNA foi previsto por atividade e maior duração da DII (OR = 1,58 e 1,12, respectivamente) e cirurgia anterior relacionada à DII (OR 1,34). A terapia anti-TNF demonstrou tendência a predispor a DHGNA (OR 1,69; $p = 0,056$). Não houve associação entre DHGNA e o uso de esteroides, porém não foi caracterizado adequadamente se o uso desta droga foi repetido ou prolongado. A maioria dos pacientes incluídos neste estudo apresentava aminotransferases normais, sugerindo que a ausência de elevação das mesmas não garante que os pacientes com DII não desenvolverão DHGNA posteriormente, ou seja, as aminotransferases têm baixo valor preditivo para excluir a presença de DHGNA (BESSISSOW et al., 2016).

1.8 PREVALÊNCIA DE DHGNA EM DII

A prevalência de DHGNA na população geral é estimada entre 17-46% nos países ocidentais (PRINCIPI et al., 2018). Uma revisão sistemática de 14 estudos revelou prevalência de DHGNA variando entre 1,5 e 55% em pacientes com RCU e entre 1,5 e 39,5% em pacientes com DC (PRINCIPI et al., 2018; CHAO et al., 2016). Considerando estudos transversais, a prevalência varia de 6,2 a 40% (CHAO et al., 2016).

A prevalência de DHGNA entre os pacientes com DII varia de acordo com a origem geográfica, sendo que pacientes americanos tiveram a maior prevalência (43%); os europeus, prevalência intermediária (31%) e os asiáticos, a menor prevalência (13%) neste grupo (VELTKAMP et al., 2022).

Estudo retrospectivo em um único centro alemão de referência em DII com uma análise transversal e outra longitudinal incluiu 694 pacientes, encontrando prevalência de 48% de esteatose em pacientes com DC e 44% em pacientes com RCU, quando avaliados por ultrassonografia (USG). Na DC, DHGNA leve foi diagnosticada em 18%, moderada em 16% e grave em 14% dos pacientes. Em pacientes com RCU, foi leve em 20%, moderada em 16% e grave em 8% dos casos (HOFFMANN et al., 2020).

Estudo caso-controle prospectivo incluiu 465 indivíduos com DII, que acompanhavam em centro de referência, e 189 não portadores de DII, que acompanhavam em ambulatório de Gastroenterologia Geral, avaliados por USG. DHGNA foi encontrada em 28% e 20,1% em indivíduos com e sem DII, respectivamente ($p = 0,04$). Não houve diferença entre os grupos quanto ao grau de esteatose encontrada. Os pacientes com DII e DHGNA eram mais jovens do que os não portadores de DII ($p = 0,02$). DHGNA foi mais prevalente nas primeiras décadas, particularmente no subgrupo entre 20 a 29 anos (16,3% versus 3,4%, $p = 0,01$) (PRINCIPI et al., 2018).

Estudo de Likhitsup et al. reportou prevalência ultrassonográfica de DHGNA de 54% em pacientes com DII em uso de anti-TNF ($n=80$) e com atividade da doença bem controlada, excluindo aqueles com uso de corticóide nos últimos 6 meses; prevalência esta significativamente mais alta que a da população geral, considerada de 30%, conforme estudos populacionais americanos de bancos de dados. A prevalência de DHGNA encontrada neste estudo não se aplica a pacientes com atividade de DII não controlada, que não estão em uso de anti-TNF ou aos usuários de esteróides. Pacientes com DHGNA apresentaram maior peso corporal e IMC. Este estudo não detectou nenhuma associação entre a duração da DII e DHGNA, entretanto, pontuação alta no CDAI foi independentemente associada a uma probabilidade 1,6 vezes maior de desenvolvimento de DHGNA. Não foram detectadas associações entre duração do tratamento, tipo de biológico ou outras medicações para tratamento da DII com o desenvolvimento de DHGNA (LIKHITSUP et al., 2019).

Outros estudos utilizaram elastografia transitória (TE) para avaliação, acrescentando também informações sobre fibrose hepática. Estudo de coorte prospectivo incluindo 384 pacientes encontrou prevalência de DHGNA de 33% nos pacientes com DII, sendo que 12,2% tiveram fibrose hepática significativa e 8,1%, fibrose avançada. DHGNA foi definida como

parâmetro de atenuação controlado (CAP) ≥ 248 dB/m. Fibrose hepática significativa (estágio \geq F2) foi definida como medida de TE $\geq 7,0$ kPa e fibrose avançada ($>$ F3), $\geq 8,7$ kPa. (PALUMBO et al., 2019). Spagnuolo e cols. encontraram prevalência de 66% de esteatose hepática utilizando TE, devido aos valores de corte do CAP serem mais inclusivos. A prevalência de sobrepeso/obesidade no grupo de DII em remissão ou com doença leve foi de 55% no basal e 65% no seguimento de 4 anos realizado por este grupo de pesquisadores (SPAGNUOLO et al., 2019). Estudo de coorte incluindo 82 pacientes portadores de DII de centro terciário encontrou 46,3% de DHGNA através de TE. Destes, 25,6% tinham fibrose hepática significativa, sendo 9,7% portadores de fibrose hepática avançada. O ponto de corte para fibrose hepática significativa foi considerado 7,2 kPa (TRIFAN et al., 2022). Outro estudo retrospectivo com 81 pacientes realizado em um único centro de Taiwan utilizando FibroScan observou DHGNA em 29,6% dos pacientes, sendo fibrose hepática significativa encontrada em 4,9% e cirrose em 1,2%. O diagnóstico da doença foi definido como o valor mediano de CAP ≥ 248 dB/m (YEN et al., 2021).

Estudo retrospectivo, transversal, em um único centro alemão, incluiu 132 pacientes com DII (60% dos quais com DC), submetidos a USG e elastografia, na qual fibrose hepática foi assumida se rigidez > 7 kPa. A prevalência encontrada de DHGNA foi de 30,3%, sendo que 65% tinham esteatose leve, 32,5%, moderada e apenas um paciente tinha esteatose grave. Observou-se que 31,5% apresentaram CAP ≥ 248 db/m. A determinação da esteatose hepática pelo CAP teve boa correspondência com a esteatose diagnosticada pelo ultrassom. Quanto à fibrose, 8% dos pacientes apresentaram rigidez ≥ 7 kPa., sendo 6% com F2, 2% com F3 e nenhum paciente tinha F4 (cirrose hepática). Pacientes com DC e RCU não diferiram de forma significativa quanto à presença de esteatose; porém dos 11 pacientes diagnosticados com fibrose hepática, 10 eram portadores de DC, fato que pode sugerir que fatores inflamatórios presentes nesta doença contribuiriam de forma relevante para inflamação/fibrose (VELTKAMP et al., 2022).

Em estudo brasileiro observacional realizado em um centro de referência em DII, as manifestações hepatobiliares inespecíficas mais frequentes em 306 pacientes avaliados foram DHGNA e colelitíase. Nos portadores de RCU, a prevalência de DHGNA foi de 6,7% e nos portadores de DC, 7,8%, comparáveis aos valores mais baixos de estudos anteriores da literatura (SILVA et al., 2019).

Estudos observacionais vêm relatando de forma crescente que DHGNA é altamente prevalente em pacientes com DC, com menos fatores metabólicos. Estudo realizado em hospital chinês, incluindo 340 pacientes com DC, avaliou estimativa de gordura hepática por

densidade de prótons utilizando ressonância magnética (RM) para diagnóstico de DHGNA. Foi considerada proporção média de gordura hepática $> 5,5\%$ como significativa. A prevalência de DHGNA nesta coorte chinesa foi de $24,8\%$ (HONG et al., 2022).

A esteatose é descrita em até 50% dos casos de biópsias hepáticas alteradas em pacientes com DII e tem sido relacionada à gravidade da colite (ROJAS-FERIA et al., 2013).

Revisão sistemática e metanálise realizadas em 2020 (27 estudos observacionais, sendo 12 prospectivos e 15 retrospectivos), incluindo ao todo 7640 pacientes, encontrou prevalência de DHGNA entre os pacientes com DII de 32% (IC 95%, 24% a 40%), porém com significativa heterogeneidade ($I^2 = 98\%$). A prevalência de DHGNA entre pacientes com DII é significativamente maior do que sua prevalência na população geral ($25,2\%$; $p < 0,001$). A comparação foi feita com metanálise de 2016 conduzida por Younossi e colaboradores sobre a prevalência de DHGNA na população geral. Estima-se que a prevalência na população global de DHGNA diagnosticada por imagem seja de $25,2\%$. A prevalência de DHGNA entre pacientes com DII é diferente conforme a região do mundo. A prevalência combinada de DHGNA entre pacientes com DII foi de 43% na América do Norte, 31% na Europa e 13% na Ásia. Já na população geral, Younossi et al. encontraram uma prevalência de DHGNA de $24,1\%$ na América do Norte, $23,7\%$ na Europa e $27,4\%$ na Ásia (95% CI, $23,3\%$ - $31,9\%$) (LIN et al., 2021).

Zou et al. identificaram 19 estudos, com total de 5.620 pacientes, encontrando uma estimativa combinada de prevalência de DHGNA entre pacientes com DII de $27,5\%$ (IC 95%, $20,7\%$ - $34,2\%$), portanto refletindo mais de perto a prevalência de DHGNA na população em geral ($25,2\%$). Essa diferença ao comparar com a metanálise de 2020 pode ser explicada pelos diferentes números de estudos e pacientes incluídos. Zou et al. identificaram os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de DHGNA entre pacientes com DII: idade avançada, obesidade, diabetes, cirurgia prévia para DII, maior duração da DII, doença renal crônica, uso de metotrexato e hipertensão arterial (LIN et al., 2021).

Outra revisão sistemática e metanálise realizadas em 2020 reuniram 8 estudos (5 norte-americanos e 3 europeus) que diferenciaram entre a presença de esteatose e fibrose avançada, identificando prevalência de $10,3\%$ de fibrose avançada nos pacientes com DII (95% CI, $5,6\%$ - 15%) (LIN et al., 2021). Em outros estudos, a prevalência de fibrose hepática foi relatada em $6,4\%$ a 10% dos pacientes com DII, porém, os dados disponíveis são limitados quanto a fibrose especificamente relacionada à DHGNA (CHAO et al., 2016).

Metanálise de 2022 encontrou que a maior prevalência de DHGNA em pacientes com DII foi de $36,9\%$ na Região Europeia e a mais baixa foi de $11,8\%$ na Região Oriental do

Mediterrâneo. A diferença nas taxas de prevalência entre as regiões foi significativa ($p < 0,001$). A nível de país, a mais alta prevalência estimada de DHGNA em pacientes com DII foi encontrada na Espanha: 44,4% (IC 95% 41,2–47,6; $p = 0,619$) e a menor foi no Brasil: 6,9% (IC 95% 4,0–9,7). Portanto, a prevalência foi maior nos países desenvolvidos em comparação com os países em desenvolvimento, tendo uma possível explicação pela maior prevalência de condições metabólicas nas comunidades ocidentais. Porém, o número de artigos incluídos no estudo realizados nos países desenvolvidos foi muito maior do que nos países em desenvolvimento, devendo-se ter cautela nesta conclusão. Houve 4 estudos na referida metanálise que compararam a prevalência de DHGNA entre pacientes com DII e controles saudáveis: a prevalência combinada foi maior em pacientes com DII em comparação com controles (40,8% versus 27,9%). O OR para DHGNA foi de 1,96 (IC 95% 1,13-3,41), porém houve alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 83,6\%$; $p < 0,001$). Portanto, o risco de DHGNA é quase duas vezes maior em pacientes com DII em comparação com indivíduos saudáveis, segundo este estudo. Ainda não é possível explicar se a razão seriam mecanismos biológicos, como a inflamação sistêmica, outros fatores imunomediados ou as drogas utilizadas em pacientes com DII, sendo necessários novos estudos. A prevalência combinada de DHGNA leve a moderada foi maior do que a grave entre pacientes com DII (78,7% versus 21,3%) (ZAMANI et al., 2022).

Estudo de Nagahori et al. demonstrou que a prevalência de síndrome metabólica (SM) em pacientes com DII seria comparável à da população em geral (18,6%). Já estudo de Yorulmaz et al. constatou que a prevalência de SM foi de 10,3% abaixo dos 45 anos e 55% acima dos 45 anos (CHAO et al., 2016).

Estudo populacional retrospectivo realizado nos Estados Unidos, utilizando um banco de dados validado, com um total de 360 hospitais e cerca de 47 milhões de pacientes, encontrou em sua análise multivariada que o risco de desenvolver NASH foi mais alto em pacientes portadores de DC (OR 2,79) e RCU (OR 2,37). A análise multivariada foi ajustada para múltiplos fatores: sexo masculino, dislipidemia, hipertensão, DM2 e obesidade. Pacientes com DII tiveram 1,96 vezes mais chances de desenvolver DHGNA comparados com controles e a DC foi associada a um risco 1,16 vezes maior de DHGNA em comparação com RCU (ONWUZO ET AL., 2023).

Conclui-se que a heterogeneidade observada na prevalência de DHGNA entre os estudos provavelmente deve-se à diferença nas amostras avaliadas, definição de doença, populações heterogêneas, natureza retrospectiva da maioria dos estudos e às diversas modalidades de métodos diagnósticos utilizados, como biomarcadores séricos, ultrassonografia, elastografia e

biópsia hepática. A prevalência é significativamente maior entre os diagnosticados por biópsia hepática (59%), quando comparada à elastografia (33%) e aos exames de imagem (30%) (CHAO et al., 2016; KARAIVAZOGLOU et al., 2020; PALUMBO et al., 2019).

1.9 FATORES DE RISCO PARA DHGNA EM DII

Acredita-se que existam fatores de risco para DHGNA associados à DII, como atividade e duração da doença, envolvimento intestinal extenso, história de cirurgias em intestino delgado e uso de medicamentos e outros fatores associados à síndrome metabólica, como hipertensão, obesidade, diabetes e dislipidemia (SARTINI et al., 2018; MAGRÌ et al., 2019).

Sartini et al. observaram que formas menos agressivas de DII se associam geralmente à esteatose leve a moderada e formas mais graves de DII com recidivas frequentes se associam a esteatose grave à ultrassonografia, no momento do diagnóstico de esteatose. Foram detectados como fatores de risco para esteatose grave: mais de uma recaída da DII por ano, cirurgia intestinal (ressecção ileal ou ileocolônica e proctocolectomia subtotal ou total com anastomose íleo-anal) e envolvimento intestinal extenso. Este estudo diferenciou os perfis metabólicos de DHGNA em pacientes com DII daqueles pacientes com DHGNA sem doença intestinal e descobriu que o primeiro grupo tinha significativamente menos distúrbios metabólicos e prevalência mais baixa de SM (SARTINI et al., 2018). De forma semelhante, estudo de Glassner et al. revelou que hipertensão, diabetes e dislipidemia foram significativamente mais prevalentes em pacientes com DHGNA do que naqueles com DHGNA associada a DII (GLASSNER et al, 2017).

Estudo alemão em centro terciário, com 18 anos de seguimento, encontrou que idade, aumento do índice de Harvey-Bradshaw (HBI) e aumento do IMC foram identificados como fatores de risco independentes para DHGNA em pacientes com DC. Quanto à idade, a explicação poderia ser uma maior prevalência de fatores de risco metabólicos com o seu avançar. A duração da DII também foi significativamente associada com presença de DHGNA. Na análise longitudinal, idade, IMC e dislipidemia foram estatisticamente associados com a progressão de DHGNA. Aumento no HBI, atividade endoscópica, história de ressecção intestinal e tratamento com azatioprina foram significativamente associados à progressão da DHGNA (HOFFMANN et al., 2020). Por outro lado, alguns estudos não encontraram diferenças entre aqueles com DHGNA e aqueles sem DHGNA quanto a idade, sexo, tipo de doença, história de ressecção intestinal e medicamentos utilizados (YEN et al. , 2021).

Os seguintes fatores foram independentemente associados com DHGNA em estudo de Palumbo et al.: idade maior, IMC mais alto e maior nível de triglicérides. Foram preditores de fibrose hepática significativa e avançada neste estudo: idade maior e IMC mais alto, sendo este último o mais forte preditor de fibrose hepática significativa. A prevalência de DHGNA e fibrose hepática foi significativamente maior em pacientes obesos e com sobrepeso. Doença cardiovascular e doença renal crônica foram significativamente mais frequentes nos pacientes com DHGNA. Nenhum dos fatores relacionados à DII ou às medicações para tratamento foram associados com DHGNA ou fibrose (PALUMBO et al., 2019).

Estudo caso-controle, realizado por Sourianarayanan et al. em centro terciário, avaliou 928 pacientes com DII, sendo que 76 (8,2%) tinham evidência de DHGNA por imagem, comparados a 141 pacientes sem DHGNA. Os pacientes com DHGNA eram mais velhos ($46,0 \pm 13,3$ versus $42,0 \pm 14,1$ anos; $p=0,018$) e tiveram início mais tardio da DII em comparação com o grupo controle ($37,2 \pm 15,3$ vs. $28,7 \pm 23,8$ anos; $p=0,002$). Não houve diferenças entre os grupos quanto ao diagnóstico de DC ou RCU, nem quanto à distribuição da doença ou extensão do envolvimento intestinal. A SM foi detectada em 29% dos pacientes com DHGNA, mais baixa quando comparada à prevalência na população geral. Os pacientes com DHGNA apresentaram IMC mais alto e maior frequência de obesidade e hipertensão. Aqueles não tratados com anti-TNF apresentaram maior ocorrência de DHGNA ($p=0,048$). Na análise multivariada, os fatores associados à DHGNA foram hipertensão (OR=3,5), obesidade (OR=2,1), cirurgias do intestino delgado (OR= 3,7) e uso de esteroides no momento da imagem (OR=3,7). Esse estudo demonstra que pacientes com hipertensão e DII, mais velhos e que necessitam frequentemente de esteroides têm risco aumentado para o desenvolvimento de DHGNA, mesmo que não tenham SM (SOURIANARAYANANE et al., 2013).

Estudo chinês detectou que a duração da DC foi mais longa e o IMC mais alto nos pacientes portadores de DHGNA. Acredita-se que uma duração mais longa da doença contribua com inflamação crônica, disbiose intestinal e drogas hepatotóxicas. Não foram observadas diferenças quanto à presença de SM, comportamento ou localização da DC e tratamento com anti-TNF; entretanto, no grupo com DHGNA mais pacientes foram tratados com corticosteroides. Análise multivariada demonstrou que o IMC e os níveis de ALT, AST, GGT e pré-albumina foram preditores de risco robustos para DHGNA (HONG et al., 2022).

Estudo de coorte italiana demonstrou que pacientes com DHGNA eram mais velhos. Não foram encontradas diferenças entre o diagnóstico de DII (DC ou RCU) e a duração da mesma, mas a duração da remissão da doença foi significativamente maior em pacientes com

DHGNA em comparação com aqueles sem DHGNA. Pacientes com DII e DHGNA tiveram maior média de IMC, gordura visceral e circunferência abdominal, maior ingestão calórica e consumo de lipídios do que pacientes sem DHGNA. Na análise multivariada, idade avançada, sexo masculino, IMC e alto consumo de lipídeos foram associados a DHGNA. Observou-se ingestão reduzida de carboidratos complexos, frutas e vegetais entre os pacientes com DII, devido a associação com sintomas como distensão abdominal, preferindo alimentos proteicos e gordurosos. Os achados sugerem que pacientes em remissão clínica, alcançada através dos novos tratamentos, tendem a seguir dieta mais desequilibrada e a desenvolver mais DHGNA. Nesta coorte, fatores relacionados à DII, como extensão, atividade, terapias e cirurgias não foram relacionados à maior presença de DHGNA nem à fibrose hepática, a qual mostrou associação com a presença de SM (MAGRÌ et al., 2019).

Em metanálise realizada em 2020, os fatores associados ao desenvolvimento da doença hepática entre pacientes com DII foram idade, IMC, diabetes, duração da DII e história prévia de ressecção intestinal (LIN et al., 2021). Na revisão sistemática e metanálise realizadas em 2021, observou-se que idade, IMC e duração da DII foram estatisticamente significantes no desenvolvimento de DHGNA em pacientes com DII. Observou-se também associação estatisticamente significativa quanto a história de ressecção intestinal e diabetes, porém o número de estudos foi limitado (SPAGNUOLO et al., 2021). De forma semelhante, estudo do grupo de Veltkamp observou que pacientes com esteatose hepática eram significativamente mais velhos, tinham maior IMC e maior duração da doença. Na análise multivariada, a duração da doença foi a única variável que se associou independentemente com fibrose hepática (VELTKAMP et al., 2022). A idade mais avançada e duração mais longa da DII são possíveis fatores implicados na exposição à inflamação, aumentando assim o risco de desenvolvimento de DHGNA, sendo que com o aumento da idade aumentam paralelamente os fatores de risco metabólicos (LIN et al., 2021; SPAGNUOLO et al., 2021).

Em metanálise publicada em 2022, que avaliou 44 estudos realizados em 18 diferentes países, a prevalência combinada de DHGNA foi de 30,7% em pacientes com DII. Nenhuma diferença significativa foi observada na razão de chances da DHGNA entre pacientes com DC comparados àqueles com RCU (1,16; IC 95% 0,93-1,44). O risco de DHGNA foi quase duas vezes maior em pacientes com DII comparados a indivíduos saudáveis (OR 1,96, IC 95% 1,13–3,41). A idade e o IMC foram fatores de risco estatisticamente significativos associados ao aumento de DHGNA. Já a prevalência de fibrose hepática avançada em pacientes com DII e DHGNA foi de 13,6% com base em seis estudos. Destes, dois utilizaram histopatologia e quatro, métodos não invasivos (escores FIB-4 e NAFLD). Nesta metanálise, diabetes,

hipertensão, dislipidemia e ressecção intestinal prévia não foram de maneira estatisticamente significativa associados com aumento do risco de DHGNA em pacientes com DII, porém houve poucos estudos avaliando associação entre estes fatores. Já outros determinantes metabólicos, como o IMC, estão potencialmente associados ao desenvolvimento de DHGNA em pacientes com DII, bem como na população geral (ZAMANI et al., 2022).

Estudo realizado em população oriental revelou IMC e idade maior ao diagnóstico de DII como fatores preditivos independentes de DHGNA em pacientes com DII (YEN et al., 2021).

Um dos principais preditores de DHGNA em pacientes portadores de DII na coorte avaliada por Trifan et al. foi o IMC, estando fortemente associado à presença de esteatose e fibrose hepática. Neste grupo de pacientes, níveis de triglicerídeos e glicemia de jejum mais altos e maior prevalência de DM2 foram associados de forma independente com a esteatose hepática. Duração da DII demonstrou correlação com a presença de fibrose, além do IMC e da idade mais avançada (TRIFAN et al, 2022).

Em estudo caso-controle realizado por Principi et al. nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada quando se correlacionou a presença de DHGNA com fenótipo, extensão e atividade da DII, nem com medicamentos específicos para DII. Por outro lado, foi encontrada significância estatística com relação a presença de diabetes, hipertensão, circunferência abdominal aumentada e SM, ao comparar o grupo com DII e DHGNA ao grupo não portador de DII. Adicionalmente, o valor do IMC foi maior em pacientes com DII e DHGNA do que naqueles sem DHGNA. A análise multivariada demonstrou que a DHGNA na DII foi independentemente associada à presença da SM (OR= 2,24), diabetes (OR= 1,71), glicemia de jejum (OR= 1,36) e circunferência abdominal (OR= 1,68) (PRINCIPI et al., 2018).

A sarcopenia foi proposta como um fator predisponente independente para DHGNA em pacientes com DII, após ajuste para outros fatores confundidores, como IMC, DM2 e síndrome metabólica (PAPAEFTHYMIU et al., 2022).

Portanto, alguns estudos identificam fatores de risco metabólicos como responsáveis pela DHGNA na DII. Com o tratamento adequado e remissão da DII, levando à recuperação do peso e até mesmo sobrepeso/obesidade, esses fatores seriam mais frequentes. Outros estudos identificaram longa duração da doença ou seu início tardio, cirurgias intestinais prévias, uso de corticoides como hipóteses patogênicas na relação entre as doenças, inclusive demonstrando DHGNA em pacientes com menos fatores metabólicos. Concluindo, sugerem-se dois grupos: um de DHGNA com fatores metabólicos “tradicionais” e uma variedade mais

específica associada à DII, com envolvimento mais importante do eixo microbiota-intestino-fígado e menos anormalidades metabólicas (PRINCIPI et al., 2018; SARTINI et al., 2018).

1.9.1 Medicamentos em DII e relação com DHGNA

Cerca de 30% dos pacientes com DII apresentam anormalidades nos exames bioquímicos hepáticos durante a evolução da doença. A maior parte das drogas utilizadas na DII tem potencial de hepatotoxicidade (ROJAS-FERIA et al., 2013), com a lesão hepática induzida por drogas (DILI) cada vez mais reconhecida. O Infiximabe e a azatioprina estão listados na categoria A, com mais de cem casos bem documentados de hepatotoxicidade. O Infiximabe pode raramente causar DILI, considerada reação idiossincrática ou indireta, particularmente hepatite autoimune induzida por drogas, sendo que a maioria dos casos tem prognóstico favorável. O tipo predominante de lesão hepática pelo Infiximabe é hepatocelular, podendo ser detectados FAN positivo e/ou níveis séricos elevados de IgG. A maioria dos pacientes com DILI geralmente se recupera clínica e bioquimicamente após a descontinuação da droga. Para os pacientes que não apresentam melhora ou evoluem com piora dos testes hepáticos apesar da interrupção da droga, são indicados corticosteroides (BJÖRNSSON et al., 2022).

Há discrepâncias entre os estudos sobre o envolvimento das medicações para tratamento da DII em relação ao desenvolvimento de esteatose, o que pode ser justificado pelos complexos e até mesmo contrastantes efeitos das medicações na fisiologia intestinal e hepática. Algumas pesquisas, incluindo uma metanálise de sete estudos observacionais, não relacionaram qualquer tratamento para DII com risco ou severidade da esteatose (LAPUMNUAYPOL et al., 2018).

Os corticosteróides (CC) e os imunomoduladores podem aumentar o risco de progressão da DHGNA devido aos seus efeitos metabólicos e sua hepatotoxicidade. Por outro lado, alguns estudos sugerem papel potencial dos anti-TNF como protetores contra DHGNA no contexto da DII (SARTINI et al., 2018).

Os CC estão associados a ganho de peso, dislipidemia, diabetes, efeitos no metabolismo de carboidratos e lipídios, podendo resultar no desenvolvimento de SM e potencialmente DHGNA (CHAO et al., 2016). Existem relatos de casos de esteatohepatite aguda após tratamento com altas doses de CC. É possível que os pacientes tratados com doses mais altas e duração mais longa tenham um risco aumentado de DHGNA (LAPUMNUAYPOL et al., 2018). A dosagem e a duração da terapia muitas vezes não são adequadamente relatadas nos estudos, por causa da automedicação, especialmente em pacientes com um longo histórico de

DII ou mais jovens (PRINCIPI et al., 2018). Os CC podem prejudicar a captação de glicose no músculo esquelético e no tecido adiposo. Níveis elevados de CC podem levar à resistência à insulina, fator envolvido na SM. Podem aumentar os ácidos graxos livres liberados dos adipócitos e sua circulação com níveis elevados de insulina, além de aumentarem a absorção de ácidos graxos da dieta. Atuam na regulação das vias metabólicas hepáticas, na captação de ácidos graxos livres, lipogênese de novo, exportação de lipídios VLDL e inibição da β -oxidação de ácidos graxos, sendo que esta última ação aumenta o acúmulo de lipídeos. Porém, ainda faltam dados a respeito de doses e duração da exposição aos CC que levariam ao desenvolvimento de DHGNA (JARMAKIEWICZ-CZAJA et al., 2022).

Imunomoduladores, como metotrexato (MTX), azatioprina e mercaptopurina, principalmente MTX, podem levar a elevações enzimáticas, seguidas de fibrose hepática ou cirrose. No entanto, seus mecanismos de hepatotoxicidade ainda são incertos. Experimentos recentes têm observado que o MTX leva ao acúmulo do triglicerídeos através de mecanismos em vias enzimáticas e estresse oxidativo. Estima-se que 15% a 50% dos pacientes em uso de MTX desenvolvam alterações nas enzimas hepáticas, embora a maioria seja autolimitada (CHAO et al., 2016). O MTX pode estar associado à hepatotoxicidade e progressão para fibrose hepática, mas os mecanismos exatos continuam desconhecidos. Um estudo envolvendo pacientes portadores de artrite reumatoide encontrou evolução para DHGNA em 4,7%, sendo a dose cumulativa o único preditor confiável. Entretanto, alguns estudos não levam em consideração a dose cumulativa e a duração do tratamento, o que poderia explicar o fato de não terem demonstrado associação entre o uso de MTX e a progressão para DHGNA (LAPUMNUAYPOL et al., 2018). São considerados fatores de risco para anormalidades hepáticas com uso de MTX: obesidade, alcoolismo, diabetes, alterações prévias em exames bioquímicos hepáticos e, principalmente, dose acumulada superior a 15 g. Atualmente, fibrose hepática e cirrose são menos frequentes, provavelmente devido à monitorização laboratorial e seleção apropriada de pacientes, e nestes dois casos o tratamento precisa ser descontinuado. A biópsia hepática deve ser indicada em casos de alteração persistente das aminotransferases (especialmente se mantida após redução da dose) e em pacientes com altas doses acumuladas, juntamente com outros fatores de risco. Nesse contexto, a elastografia transitória representa método diagnóstico de fibrose hepática (ROJAS-FERIA et al., 2013).

A azatioprina e 6-mercaptopurina têm potencial de hepatotoxicidade, embora baixo, podendo levar a progressão para DHGNA em alguns pacientes com DII (LAPUMNUAYPOL et al., 2018). Elas podem danificar o endotélio vascular, principalmente os sinusóides e veias terminais, causando doença veno-oclusiva, hiperplasia nodular regenerativa e peliose

hepática, as quais podem gerar hipertensão portal, além de poderem ocasionar lesões colestatíca e hepatocelular. São três possíveis mecanismos que podem ocasionar hepatotoxicidade: hipersensibilidade, reação idiossincrática e lesão de células endoteliais (ROJAS-FERIA et al., 2013). Não há evidências inequívocas ligando DHGNA a esses agentes, nem dados que sugiram maior risco de lesão hepática por tiopurinas em pacientes com esteatose hepática preexistente (CHAO et al., 2016). Recomendam-se exames bioquímicos hepáticos, principalmente nos primeiros meses de tratamento. Se apresentarem anormalidades discretas, sem relevância clínica, permitem a continuação do tratamento com dose mais baixa. Entretanto, a presença de icterícia ou alterações persistentes apesar de redução da dose requerem a interrupção imediata da droga (ROJAS-FERIA et al., 2013).

A terapia com anti-TNF- α usada na DII poderia beneficiar pacientes com DHGNA, ao normalizar transaminases e melhorar inflamação, esteatose e fibrose hepática em estudos com animais, embora ainda não tenha sido comprovada clinicamente eficaz (FOUSEKIS et al., 2018). Seu efeito protetor contra esteatose foi demonstrado em alguns estudos como o de Sartini et al., entretanto outros autores os relacionaram com aumento de DHGNA. Se por um lado, os anti-TNF reduzem inflamação intestinal, protegendo o fígado contra invasão de endotoxinas e infiltração gordurosa, por outro lado, eles podem levar a ganho de peso e desenvolvimento da SM, resultando em DHGNA (SARTINI et al., 2018). O componente inflamatório da NASH parece responder de forma mais eficaz do que a esteatose após o bloqueio do TNF, provavelmente porque o mesmo atua como uma citocina pró-inflamatória precoce. O ganho de peso com a remissão da doença, especialmente em pacientes com DC, atenuaria seu efeito benéfico na DHGNA (PAPAEFTHYMIU et al., 2022). Geralmente são usados no curso tardio da DII, o que poderia influenciar nos achados, pois a duração mais longa da doença está associada ao aumento do risco de DHGNA (LIKHITSUP et al., 2019). Não foi possível chegar até o momento a conclusões claras sobre o efeito do anti-TNF α na DHGNA, devido a evidências discordantes entre alguns estudos que mostram efeito protetor e outros que os colocam como fatores de risco (CHAO et al., 2016).

Os aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazina) podem alterar exames bioquímicos hepáticos, habitualmente sem representar relevância clínica. Entretanto, relatos de hepatotoxicidade induzida por hipersensibilidade e insuficiência hepática aguda foram descritos (ROJAS-FERIA et al., 2013).

Meta-análise publicada em 2018 avaliou efeitos do tratamento das DII, incluindo 5 estudos transversais, um estudo de coorte e um caso-controle, totalizando 1.610 pacientes. O OR agrupado de DHGNA em pacientes que usaram agentes biológicos, imunomoduladores,

metotrexato e esteróides foi respectivamente: 0,85 (IC de 95%: 0,49-1,46), 1,19 (IC de 95%: 0,70-2,01), 3,62 (IC de 95%: 0,48 –27,39) e 1,24 (IC 95%: 0,85–1,82) (LAPUMNUAYPOL et al., 2018).

Metanálise publicada em 2022 avaliou dois estudos investigando a associação entre o uso de corticosteróides e DHGNA em pacientes com DII, sendo que o OR agrupado em usuários comparados aos não usuários foi de 1,49 (IC 95% 0,00–4,38), com heterogeneidade moderada entre os estudos ($I^2 = 60,7\%$; $p = 0,111$). A respeito dos imunomoduladores, a análise de quatro estudos indicou que o OR agrupado em usuários em comparação com não usuários foi de 1,18 (95% CI 0,30-2,06), sem heterogeneidade entre os estudos. Sobre os biológicos, análise de três estudos mostrou que o OR agrupado nos usuários em comparação com não usuários foi 1,26 (IC 95% 0,55-1,98), sem heterogeneidade entre os estudos. Portanto, nenhuma das três classes de medicamentos citadas foi identificada como fator de risco significativo para DHGNA em pacientes com DII nesta metanálise (ZAMANI et al., 2022).

O vedolizumabe (anticorpo monoclonal anti-integrina $\alpha 4\beta 7$), quando comparado ao placebo, não desencadeou lesão hepática, embora haja descrição de casos isolados. Há possivelmente progressão da esteatohepatite e fibrose hepática, ao facilitar a migração de células inflamatórias através do eixo intestino-fígado. A ausência de expressão de MAdCAM-1 parece desempenhar um papel protetor contra esteatose hepática. A função do complexo $\alpha 4\beta 7$, que ativa MAdCAM-1 no fígado, permanece conflitante. Estas interações ainda não elucidadas necessitam de mais pesquisas para analisar a segurança desta droga em pacientes com DII e DHGNA (PAPAEFTHYMIU et al., 2022).

O ustekinumabe, um anticorpo monoclonal anti-IL12/23, devido ao seu curto prazo de uso, apresenta dados limitados sobre efeito na DHGNA em pacientes com DII. O mesmo induz a leptina, sugerindo um benefício potencial para síndrome metabólica e adiposidade visceral. Alguns autores demonstraram que pacientes recebendo a medicação não ganham peso. A leptina demonstrou ser benéfica nos estágios iniciais da DHGNA por meio de efeito antiesteatótico, mas pode favorecer a progressão da DHGNA nos estágios posteriores por meio de efeito fibrogênico e inflamatório (PAPAEFTHYMIU et al., 2022).

Portanto, os estudos realizados até o momento têm sido discordantes em relação às diferentes drogas utilizadas no tratamento da DII como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de DHGNA nesses pacientes. Deve-se ainda considerar que os fatores de risco para DHGNA em pacientes portadores de DII são complexos e interagem entre si, não se limitando apenas às medicações utilizadas para tratamento.

1.10 FIB-4 E NAFLD

Fibrose-4 (FIB-4) e o escore de fibrose da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) são os 2 testes séricos não invasivos mais utilizados para triagem de fibrose hepática, com a vantagem de serem baratos e prontamente disponíveis (GRAUPERA et al., 2022). Os consensos sugerem o cálculo do FIB-4 ou NAFLD para estratificação do risco de fibrose, realizando-se um segundo teste (por exemplo, elastografia transitória) quando o resultado for risco indeterminado ou alto. Portanto, eles discriminam os pacientes que não requerem investigação adicional daqueles que podem se beneficiar dela, apesar da concordância entre os dois não ser perfeita. Consideram-se os seguintes valores: baixo risco ($FIB-4 \leq 1,3$ e $NAFLD \leq -1,455$); risco indeterminado ($1,3 < FIB-4 \leq 2,67$ e $-1,455 < NAFLD \leq 0,676$) e alto risco ($FIB-4 > 2,67$ e $NAFLD > 0,676$) (SCHREINER et al., 2023).

O uso inicial de um teste sérico, seguido pela elastografia, é altamente custo-efetivo. Porém, FIB-4 e NAFLD foram validados em populações de alta prevalência na atenção secundária ou terciária. Já a nível de atenção primária, evidências de amostras populacionais sugerem correlação modesta entre FIB-4 elevado e fibrose hepática indicada pela medida de rigidez. Estudo multicêntrico demonstrou que a proporção de falsos-negativos foi maior em pacientes de risco do que na população geral. Quase um terço dos níveis elevados de FIB-4 e NAFLD foram falso-positivos tanto na população geral quanto nas coortes de risco, especialmente na população acima de 65 anos. Portanto, esses escores seriam discutíveis como métodos de triagem na atenção primária (GRAUPERA et al., 2022).

Em um estudo comparativo, o FIB-4 foi superior a outros biomarcadores séricos de fibrose em pacientes com DHGNA, tendo seu desempenho aprimorado pela combinação com a elastografia. A biópsia hepática deve ser considerada quando persistir dúvida diagnóstica, como em pacientes com avaliações não invasivas indeterminadas, não confiáveis ou conflitantes. Em um estudo de 541 adultos com DHGNA, uma pontuação FIB-4 de 1,3 ou menos teve um valor preditivo negativo de 90%, enquanto um ponto de corte de pelo menos 2,67 conferiu um valor preditivo positivo de 80% para fibrose avançada (PERSONS et al., 2022).

Ao aplicar o NAFLD, se valor abaixo de -1,455, a fibrose avançada pode ser excluída com alta precisão (valor preditivo negativo de 93% e 88% nos grupos de estimativa e validação, respectivamente). Se escore acima de 0,676, a presença de fibrose avançada pode ser diagnosticada com alta precisão (valor preditivo positivo de 90% e 82% nos grupos de estimativa e validação, respectivamente). O NAFLD pode superestimar a prevalência de

fibrose hepática avançada em pessoas com obesidade e particularmente com DM2 (ÂNGULO et al., 2007)

McPherson e colaboradores propuseram cortes mais altos para NAFLD (0,12) e FIB-4 (2,0) em pacientes a partir de 65 anos, devido à baixa especificidade dos escores nesta faixa etária. Além disso, sua acurácia está diminuída em pacientes abaixo de 35 anos (WONG et al., 2023).

Estudo retrospectivo em um único centro, em que a prevalência de DHGNA na população com DII foi de 12,4%, utilizou o NAFLD como marcador não invasivo, sendo calculado na primeira evidência de DHGNA e 5 anos depois. O NAFLD pôde ser calculado em 138 pacientes, sendo que 65% tiveram valor < -1.455 (F0–F2), 31% tiveram valores entre -1.455 e 0.675 (indeterminado) e 4% tiveram NAFLD > 0.675 (F3-F4). Após 5 anos de seguimento, foi possível calculá-lo em 56 pacientes, sendo que 16% tiveram piora, 7% tiveram melhora e 77% permaneceram na mesma categoria. O estudo permite concluir que pacientes portadores de DII e DHGNA tendem a ter doença hepática estável ao longo de 4 a 6 anos, sendo baixo o risco de progressão da fibrose hepática (RITACCIO et al., 2021).

As fórmulas utilizadas para cálculo são as seguintes:

- NAFLD score (ÂNGULO et al. 2007):
 $(-1.675 + 0.037 \times (\text{idade}[\text{anos}]) + (0.094 \times \text{IMC} [\text{kg}/\text{m}^2]) + (1.13 \times \text{glicemia de jejum alterada ou diabetes} [\text{sim}=1, \text{não}=0]) + (0.99 \times \text{AST}/\text{ALT}) - (0.013 \times \text{plaquetas} [10^9/\text{L}]) - (0.66 \times \text{albumina} [\text{g}/\text{dl}])$
- FIB-4-score (BESSISSOW et al., 2016):
 $\text{Idade (anos)} \times \text{AST(U/L)} / [\text{plaquetas} (10^9/\text{L}) \times \text{ALT(U/L)}^{1/2}]$

2 OBJETIVOS

Avaliar a prevalência e os fatores de risco associados à presença de Doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes portadores de Doença Inflamatória Intestinal.

3 METODOLOGIA

A metodologia está detalhada a seguir, subdividida em questões éticas, desenho do estudo e análise estatística.

3.1 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CEP-HU-UFJF) sob o número 3.142.154 (conforme consta no apêndice A). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, aceitando participar da pesquisa.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo transversal, que incluiu pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, acompanhados no Centro de Referência em Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), no período compreendido entre janeiro de 2019 a dezembro de 2021.

O diagnóstico de DII foi estabelecido por critérios clínicos, endoscópicos/histológicos e/ou de imagem. Foram excluídos pacientes com consumo de álcool superior a 20g/dia, doença hepática crônica ou uso de metotrexato, além daqueles que não realizaram exames laboratoriais e/ou de imagem solicitados, necessários para análise dos desfechos. Não houve pacientes que necessitaram de nutrição parenteral nos 6 meses prévios à inclusão no estudo.

Os pacientes foram avaliados durante consultas ambulatoriais e dados dos respectivos prontuários eletrônicos e físicos foram analisados. Foram coletados dados sobre características clínico-demográficas e características relacionadas à DII (tipo, fenótipo e localização da doença, idade ao diagnóstico e duração da doença, tratamento atual e nos 6 meses prévios à inclusão no estudo, história progressiva de cirurgias de ressecção intestinal). Quanto ao tipo de DII, dividimos em DC ou RCU e quanto ao fenótipo da DC, em: não-estenosante, não-penetrante (B1), estenosante (B2) ou penetrante/ fistulizante (B3). Quanto à localização da doença, dividiu-se em: ileal (L1), colônica (L2), ileocolônica (L3) e trato gastrointestinal superior (L4) para DC; proctite (E1), colite esquerda (E2) ou pancolite (E3) para RCU. O fenótipo e a localização foram descritos seguindo a classificação de Montreal (SATSANGI et al, 2006). Para análise de atividade clínica da DC, utilizamos o índice de

Harvey-Bradshaw, o qual pode ser obtido de forma simples e prática durante avaliação ambulatorial dos pacientes (HARVEY et al., 1980), e para RCU, utilizamos a classificação de Truelove e Witts (STANGE et al., 2008).

O exame físico foi realizado no momento da inclusão do paciente no estudo, durante a consulta ambulatorial, com avaliação de pressão arterial, circunferência abdominal, peso e altura.

A avaliação laboratorial incluiu hemograma completo; perfil metabólico (glicemia, dosagem de insulina, hemoglobina glicada, colesterol total e frações, triglicérides), inflamatório (proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação) e hepático (transaminases, fosfatase alcalina e gama-GT, albumina, bilirrubinas, atividade de protrombina); marcadores virais e autoimunes (sorologias de hepatite B e C, fator antinuclear, anticorpo anti-mitocôndria e anti-músculo liso); cinética do ferro, hormônios tireoideanos e função renal.

A atividade objetiva da doença foi definida por colonoscopia mostrando presença de úlceras na DC ou escore de Mayo ≥ 2 na RCU (RUTGEERTS et al., 2005) e/ou exames de imagem (enterotomografia ou enterorressonância de abdome) e/ou bioquímicos compatíveis (proteína C reativa > 6 mg/dL e/ou velocidade de hemossedimentação > 30). Segundo escore endoscópico de Mayo foi definido como doença leve (1): eritema, diminuição do padrão vascular, leve friabilidade; doença moderada (2): eritema acentuado, perda de padrão vascular, friabilidade, erosões; e doença grave (3): sangramento espontâneo, ulceração (RUTGEERTS et al., 2005).

O diagnóstico de SM foi estabelecido de acordo com os critérios do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III): circunferência abdominal ≥ 94 cm em homens ou ≥ 80 cm em mulheres; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento medicamentoso específico; triglicérides ≥ 150 mg/dl ou tratamento medicamentoso específico; HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl em homens e ≤ 50 mg/dl em mulheres ou tratamento medicamentoso específico; níveis de glicose em jejum ≥ 100 mg/dl ou tratamento medicamentoso específico (ALBERTI et al., 2009). Por sua vez, esteatose hepática foi diagnosticada por meio de imagem (ultrassonografia, tomografia ou ressonância magnética do abdome), realizada após a inclusão no estudo ou nos últimos seis meses, se disponível e realizada em nosso serviço. Consideramos presença de esteatose em qualquer um dos métodos de imagem, caso o paciente tivesse mais de um deles. O diagnóstico de MASLD foi definido pela presença de esteatose na imagem e pelo menos um fator de risco cardiovascular, conforme proposto recentemente pela Associação Americana e Europeia de Doenças Hepáticas (RINELLA et al., 2023).

Para avaliar fibrose hepática, o índice FIB-4 foi utilizado como teste não invasivo, amplamente validado e recomendado para triagem em uma população de baixa prevalência de fibrose. Valores inferiores a 1,3 excluíram o diagnóstico de fibrose avançada e valores superiores a 2,67 sugeriram fibrose avançada. Valores intermediários foram considerados indeterminados e não diagnósticos (ZAMANI et al., 2022; RINELLA et al., 2023).

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão e as variáveis categóricas como frequência e percentual. A comparação entre variáveis contínuas foi estabelecida por meio do teste t de Student, enquanto o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar variáveis categóricas. Todos os testes foram bicaudais e adotaram nível de significância de 5%. Para análise comparativa os pacientes foram divididos em dois subgrupos: pacientes com e sem DHE-MET. Para modelos de predição de MASLD, foram realizados modelos de regressão logística binária. A escolha das variáveis independentes baseou-se em análises univariadas prévias e em critérios clínicos previamente estabelecidos na literatura. A qualidade do ajuste do modelo de regressão foi verificada pelo teste Omnibus e pela respectiva área sob a curva ROC (AUC). As análises inferenciais e de modelagem foram realizadas utilizando o aplicativo Jamovi versão 2.3.

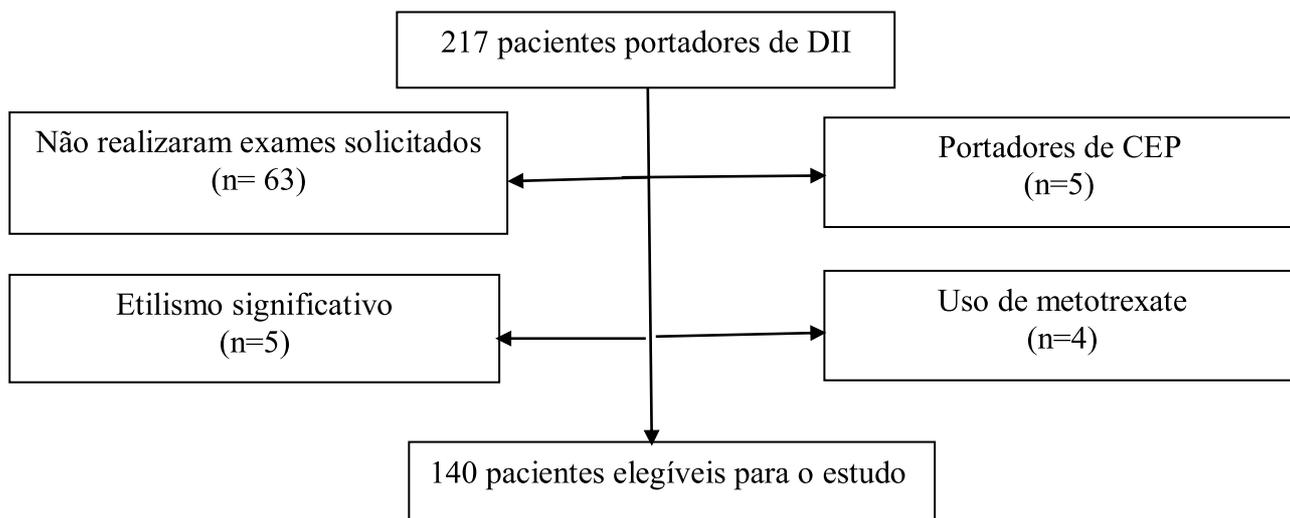
4 RESULTADOS

Os resultados foram subdivididos em população do estudo, prevalência e fatores associados a MASLD, conforme detalhados nas tabelas e figuras a seguir.

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram avaliados 217 pacientes, dos quais 77 foram excluídos: 63 por perdas de seguimento (não realizaram exames laboratoriais e/ou de imagem solicitados), 5 devido ao consumo de álcool superior a 20g/dia, 5 devido a doença hepática crônica (colangite esclerosante primária) e 4 por uso de metotrexato, como demonstrado na Figura 2. Dos 140 pacientes incluídos, 67,1% foram do sexo feminino, com idade média de $49,7 \pm 13,7$ anos. A maioria dos pacientes é portadora de DC (63,6%). Nos portadores de DC, o acometimento ileocolônico foi o mais frequente (46,1%), seguido pelo ileal (31,5%). Em relação ao fenótipo, o estenosante foi o mais prevalente (36%). Dos 51 pacientes portadores de RCU, a presença de pancolite e colite esquerda foram igualmente observadas (45,1%). As características clínico-demográficas da população estudada estão descritas detalhadamente na Tabela 1.

Figura 2 – Seleção de participantes elegíveis para o estudo



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

DII: Doença Inflamatória Intestinal. CEP: colangite esclerosante primária.

Tabela 1 - Características clínico-demográficas de portadores de DII com e sem doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica

	Total (n=140)	Sem DHE-MET (n=78)	DHE-MET (n=62)	p
Mulheres % (n)	67,1 (94)	52,1 (49)	47,9 (45)	0,222
Idade (anos)	49,7 ± 13,7	46,6 ± 14,3	53,5 ± 11,9	0,003
Idade ao diagnóstico (anos)	39,9 ± 13,1	38,3 ± 13,5	41,9 ± 12,3	0,102
Duração da DII (anos)	9,7 ± 7,9	8,3 ± 6,2	11,6 ± 9,5	0,017
Tipo de DII DC/RCU % (n)	63,6 (89)/36,4 (51)	55,1(49)/ 56,9 (29)	44,9 (49)/43,1 (22)	0,836
Localização da DC L1/L2/L3/L4 % (n)	31,5(28)/20,2 (18)/ 46,1(41)/2,2 (2)	30,6(15)/14,3(7)/ 55,1 (27)/-	32,5(13)/27,5(11)/ 35 (14)/ 5 (2)	0,091
Fenótipo da DC B1/B2/B3 % (n)	31,5(28)/36 (32)/ 32,6 (29)	30,6 (15)/38,8(19)/ 30,6 (15)	32,5(13)/32,5 (13)/ 35 (14)	0,862
Doença perianal % (n)	18,1 (21)	57,1 (12)	42,9 (9)	0,708
Localização da RCU E1/E2/E3 % (n)	9,8 (5)/ 45,1 (23)/ 45,1 (23)	6,9 (2)/ 41,4 (12)/ 51,7 (15)	13,6 (3)/ 50 (11)/ 36,4 (8)	0,556
Cirurgia prévia % (n)	21 (29)	58,6 (17)	41,4 (12)	0,730
Anti-TNF % (n)	35,7 (50)	56 (28)	44 (22)	0,960
Corticóides % (n)	28,6 (40)	55 (22)	45 (18)	0,914
Doença em	60 (84)	51,2 (43)	48,8 (62)	0,187

atividade % (n)				
Número de componentes da SM	2,1 ± 1,3	1,6 ± 1,0	2,9 ± 1,1	<0,001
Glicemia de jejum	100,2 ± 29,8	92,3 ± 12,4	110 ± 40,6	<0,001
HbA1c	5,5 ± 1,4	5,2 ± 0,5	5,9 ± 1,9	0,003
Insulina	10 ± 5,4	8,5 ± 5,0	11,9 ± 5,4	<0,001
HOMA-IR	2,5 ± 1,8	2,0 ± 1,4	3,3 ± 2,1	<0,001
Triglicérides	146,7 ± 82,2	131,3 ± 67,1	166,2 ± 95	0,012
Colesterol total	187,7 ± 42,2	185,2 ± 43	190,9 ± 41,6	0,427
HDL	49 ± 12,7	50,5 ± 13,8	47 ± 11	0,117
LDL	109,6 ± 35,8	108,4 ± 37,7	111,1 ± 33,5	0,665
AST	23,5 ± 9,6	23,1 ± 7,6	24,1 ± 11,7	0,582
ALT	21,3 ± 11,2	20,1 ± 11,2	22,8 ± 11,2	0,168
Albumina	4,2 ± 0,2	4,2 ± 0,2	4,3 ± 0,2	0,291
Creatinina	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,221
PCR	7,4 ± 14,1	7,6 ± 16,8	7,2 ± 9,3	0,921
VHS	21,8 ± 19,8	21,7 ± 23	22,1 ± 15,1	0,930

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

DHE-MET: Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. DII: Doença Inflamatória Intestinal. DC: Doença de Crohn. RCU: Retocolite ulcerativa. L1: ileal. L2: colônica. L3: ileocolônica. L4: trato gastrointestinal superior. B1: não-estenosante, não-penetrante. B2: estenosante. B3: penetrante. E1: proctite. E2: colite esquerda. E3: pancolite. SM: síndrome metabólica. HbA1c: hemoglobina glicada. PCR: proteína C reativa. VHS: velocidade de hemossedimentação.

4.2 PREVALÊNCIA DE DHGNA EM DII

A DHGNA (esteatose hepática) foi evidente através dos exames de imagem em 45% da amostra. O diagnóstico de MASLD (Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica), estabelecido por esteatose em método de imagem associada a pelo menos um dos critérios da síndrome metabólica, foi encontrado em 44,3% da amostra.

Apenas 20% dos pacientes apresentavam alanina aminotransferase elevada. Fibrose hepática avançada foi sugerida pelo FIB-4 em 6,5% dos casos e pôde ser excluída usando o escore FIB-4 em 63,5% dos pacientes.

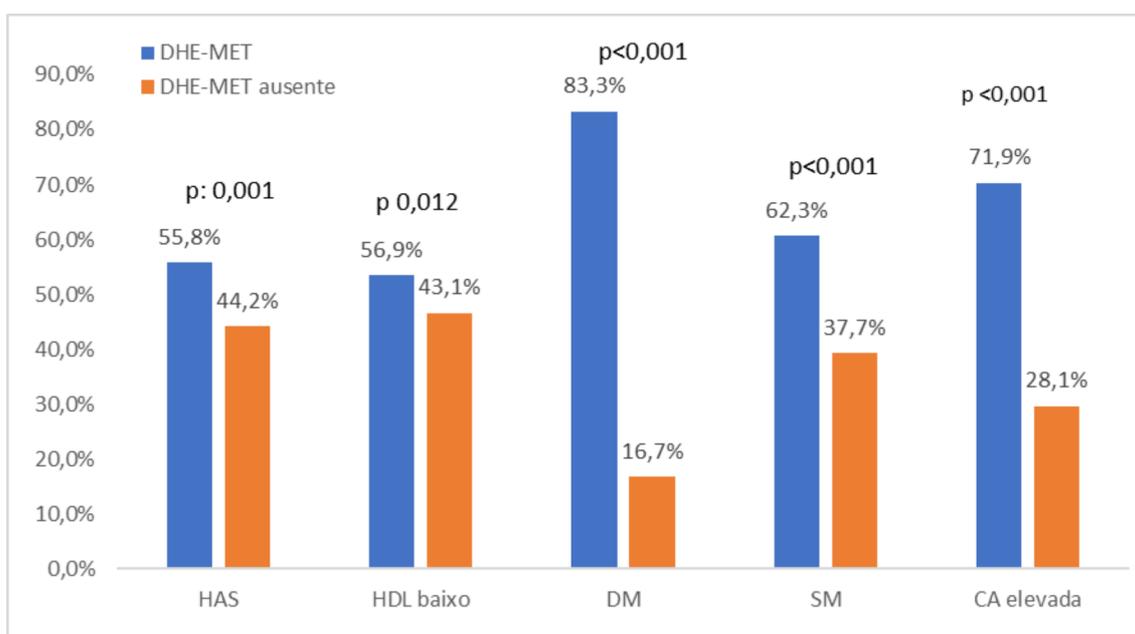
4.3 FATORES ASSOCIADOS A MASLD EM DII

Como a grande maioria dos pacientes portadores de DHGNA apresentava critérios diagnósticos para MASLD e por esta ser a definição mais adequada e atualizada, optamos por analisar os fatores associados à MASLD nos pacientes portadores de DII.

Pacientes com MASLD apresentaram maior frequência de SM, diabetes, hipertensão, circunferência abdominal alterada e obesidade (Figura 3). Além disso, os pacientes com MASLD tinham mais fatores de risco metabólicos pelos critérios do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III, eram mais velhos e tinham maior duração da doença do que aqueles sem MASLD. Por outro lado, os dados relacionados à DII (tipo de DII, extensão, fenótipo, tratamento, atividade da doença) não estiveram relacionados à presença de MASLD (Tabela 1). Somente a duração da doença foi maior naqueles com MASLD em comparação com pacientes sem MASLD; no entanto, este achado não permaneceu estatisticamente significativo na análise multivariada.

A análise multivariada mostrou que MASLD foi independentemente associado a maior número de fatores de risco metabólicos (NCEP-ATP III), além de obesidade e circunferência abdominal alterada, com área sob a curva de 0,85 (Tabela 2).

Figura 3 - Correlação entre componentes da síndrome metabólica e a presença de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

DHE-MET: Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. HAS: hipertensão arterial sistêmica. DM: diabetes mellitus. SM: Síndrome metabólica. CA: circunferência abdominal.

Tabela 2 - Análise multivariada dos fatores preditivos associados à presença de doença hepática esteatótica em portadores de doença inflamatória intestinal

Variáveis	OR (95% IC)	p
Número de componentes da SM	2,20 (1,47-3,29)	<0,001
Presença de obesidade	2,29 (1,18-4,42)	0,014
Circunferência abdominal alterada	2,98 (0,97-9,12)	0,056

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

SM: síndrome metabólica

* Circunferência abdominal > 94 cm no sexo masculino e > 80 cm no sexo feminino

5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou alta prevalência de DHGNA (45%) e de MASLD (44,3%) em pacientes com DII, sendo os principais preditores relacionados aos fatores de risco da SM. A prevalência de DHGNA em nosso estudo foi semelhante à relatada em alguns estudos anteriores, já que a prevalência varia segundo a amostra/população avaliada, critérios e métodos diagnósticos utilizados, sendo relatada entre 8,6% e 54% (CHAO et al., 2016; SCHREINER et al., 2023).

Embora a maioria dos indivíduos com MASLD não apresente fibrose hepática avançada, esta foi sugerida pelo FIB-4 em 6,5% da nossa casuística, estando os pacientes assintomáticos. Estudos prévios encontraram fibrose avançada ou cirrose hepática em 18,3% dos casos (PALUMBO et al., 2019; SOURIANARAYANANE et al., 2013). Este fato demonstra a importância do rastreamento da DHGNA na população portadora de DII, dado o seu comportamento progressivo de forma silenciosa. Ressalta-se que o índice de fibrose no presente estudo foi estimado por método não invasivo com alto valor preditivo negativo e que pode superestimar a fibrose, principalmente em pacientes mais idosos. Apesar dessas limitações, o índice de fibrose avançada encontrado foi baixo em nossa casuística comparado a trabalhos sem DII associada (KJAERGAARD et al, 2023). Uma das explicações é que o efeito anti-inflamatório da terapia com o anti-TNF no tratamento da DII poderia exercer fator protetor para a doença hepática conforme sugerido por alguns estudos prévios (SOURIANARAYANANE et al, 2013; HOFFMANN et al, 2020).

O maior conhecimento da DII e o aprimoramento do seu arsenal terapêutico, principalmente com os medicamentos biológicos, atingindo a remissão da doença, podem influenciar a mudança no fenótipo dos pacientes, com ocorrência mais significativa de sobrepeso ou obesidade, os quais podem contribuir para o surgimento da DHGNA (CHAO et al., 2016; SCHREINER et al., 2023).

A fisiopatologia da DHGNA em pacientes com DII ainda precisa ser bem estabelecida. Bessissow et al. identificaram a atividade e a duração da doença, bem como a ressecção intestinal prévia, como fatores de risco independentes para DHGNA (BESSISSOW et al., 2016). Alguns desses resultados foram replicados em estudos subsequentes que observaram uma correlação com o uso de corticosteróides ou metotrexato utilizados no tratamento da DII (PALUMBO et al., 2019; HOFFMANN et al, 2020). Por outro lado, a terapia com o anti-TNF poderia ter um efeito protetor, indicado por algumas pesquisas (SOURIANARAYANANE et al, 2013; HOFFMANN et al, 2020). Em nosso estudo, apenas a duração da doença foi maior

naqueles com MASLD em comparação com pacientes sem MASLD; no entanto, este achado não permaneceu significativo na análise multivariada. Dados inerentes ao tipo, extensão, fenótipo ou tratamento da DII, incluindo ressecção intestinal, não foram associados à MASLD.

Estudos mais recentes, como Palumbo et al., mostraram idade avançada, IMC mais elevado e níveis mais elevados de triglicérides como fatores de risco independentes para MASLD. Em relação à presença de fibrose avançada, esses autores encontraram idade e IMC como sendo preditores de sua ocorrência (PALUMBO et al., 2019). Em nossa série, idade avançada, tempo de doença e diversos critérios diagnósticos de SM (DM, hipertensão, obesidade, HDL baixo e circunferência abdominal aumentada), bem como maior número de componentes da mesma, foram associados à MASLD. No entanto, apenas um maior número de componentes da SM, obesidade e circunferência abdominal alterada foram independentemente associados ao MASLD na análise multivariada. Todos esses dados estão de acordo com estudos mais recentes (KARAIVAZOGLOU et al. 2020; LIN et al., 2021).

Portanto, podemos observar que os fatores de risco envolvidos na maior ocorrência de DHGNA em pacientes com DII relacionam-se a fatores metabólicos e não a fatores diretamente relacionados à DII.

Estudos prospectivos com grupo controle sem DII serão necessários para confirmação dessa hipótese. O caráter insidioso da doença hepática, da instalação e da evolução da fibrose dificultam a avaliação em curto prazo, e por isso estes pacientes merecem seguimento a longo prazo.

O diagnóstico não invasivo de fibrose hepática por meio de testes como o FIB-4 é cada vez mais recomendado, especialmente em populações de baixo risco de fibrose, o que inclui a população portadora de DII. O FIB-4 serve para excluir presença de fibrose e avaliar encaminhamento precoce para o especialista daqueles pacientes com risco de pior evolução (SCHREINER et al, 2023; ARCHER et al., 2022; CUSI et al., 2022). Em nossa casuística, pudemos excluir a presença de fibrose avançada em 63,5% dos casos e diagnosticá-la em 6,5%, apesar do conhecimento das limitações do valor preditivo positivo do FIB-4. Com esta estratégia, apenas 24 dos 62 pacientes com MASLD necessitariam de continuar a investigação diagnóstica utilizando métodos mais avançados, como a elastografia hepática transitória. Segundo Trifan et al., a maioria dos pacientes submetidos a método mais sensível não apresentaram fibrose avançada (TRIFAN et al., 2022).

Uma das limitações do nosso estudo foi a heterogeneidade dos métodos utilizados para o diagnóstico da DHGNA (US, TC ou RM), porém, na maioria dos casos, estabelecidos pelos

achados ultrassonográficos (US foi realizado em 133 pacientes, enquanto a TC foi realizada em 16 e a RM, em 14 pacientes). Sabe-se que a acurácia diagnóstica da US pode ser inadequada para o reconhecimento de esteatose leve, sendo a ressonância magnética o método mais preciso, apesar do custo que muitas vezes limita seu uso na avaliação populacional (HOFFMANN et al., 2020). Além disso, a US é uma técnica operador-dependente; para diminuir esse viés, os exames foram realizados por apenas 2 examinadores experientes, pertencentes ao serviço de imagem do HU-UFJF. Outra limitação deve-se ao fato de que o HU-UFJF é um hospital terciário com serviços de referência em DII e Hepatologia, podendo ter ocorrido algum viés de seleção, sendo incluídos no estudo pacientes com perfil mais grave das doenças, o que não deve refletir o cenário nacional mais amplo, limitando portanto a validade externa deste estudo.

Destacamos ainda a importância de citar nesta dissertação a nova nomenclatura de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, publicada em 2023, para substituir a denominação doença hepática gordurosa não-alcoólica. Os critérios diagnósticos para MASLD têm sido bem estabelecidos e mais inclusivos que os critérios prévios, considerando a natureza metabólica na fisiopatologia da doença.

A alta prevalência de DHGNA em pacientes com DII assinala a necessidade de maior atenção no intuito de prevenir a progressão para formas mais graves da doença, como cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Os profissionais responsáveis pelo manejo desses pacientes devem estar cientes da interação entre DII e DHGNA, a fim de adotar medidas de triagem e encaminhamento precoce dos pacientes em risco de fibrose para o hepatologista, com acompanhamento conjunto dos mesmos. A triagem para presença de DHGNA nos pacientes portadores de DII pode ser realizada através de avaliação ultrassonográfica do fígado, com a vantagem de ser não invasiva, facilmente disponível e de baixo custo. Ao diagnosticar a DHGNA, pode-se monitorar e intervir nos fatores metabólicos, identificando os pacientes com maior risco de fibrose hepática, e, assim, potencialmente, evitar sua progressão e suas complicações.

6 CONCLUSÃO

Os achados desta pesquisa apontam alta prevalência de DHGNA em pacientes com DII e sua estreita correlação com os fatores de risco da SM.

O único fator relacionado à DII associada à MASLD foi a duração da doença intestinal.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS L.C.; LÜBBE F.; BRESSEM K.; WAGNER M.; HAMM B.; MAKOWSKI M.R. Non-alcoholic fatty liver disease in underweight patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. **PLoS One**, v. 13, n. 11, p 1-21, 2018 Nov.
2. ALBERTI K.G.; ECKEL R.H.; GRUNDY S.M.; ZIMMET P.Z.; CLEEMAN J.I.; DONATO K.A.; FRUCHART J.C.; JAMES W.P.T.; LORIA C.M.; SMITH S.C. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p 1640-45, 2009 Oct.
3. ANGULO P.; HUI JM; MARCHESINI G; BUGIANESI E; GEORGE J; FARRELL GC; ENDERS F.; SAKSENA S.; BURT A.D.; BIDA, JP; LINDOR K.; SANDERSON S.O.; LENZI M.; ADAMS L.A.; KENCH J.; THERNEAU T.M.; DAY C.P. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. **Hepatology**, v. 45, n.4, p 846–54, 2007.
4. ARCHER AJ; BELFIELD KJ; ORR JG; GORDON FH; ABEYSEKERA KW. EASL clinical practice guidelines: non-invasive liver tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. **Frontline Gastroenterology**, v. 13, p 436-39, 2022.
5. BJÖRNSSON HK, GUDBJORNSSON B, BJÖRNSSON ES. Infliximab-induced liver injury: Clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment. **Journal of Hepatology**, v. 76, n. 1, p. 86–92, 2022 Jan.
6. BESSISSOW T, LE NH, ROLLET K, AFIF W, BITTON A, SEBASTIANI G. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Disease**, v. 22, n. 8, p 1937–44, 2016 Ago.
7. CAPPELLO M; RANDAZZO C; BRAVATÀ I; LICATA A; PERALTA S; CRAXÌ A; ALMASIO P.L. Liver function test abnormalities in patients with inflammatory bowel diseases: A hospital-based survey. **Clinical Medicine Insights: Gastroenterology**, v.7, p. 25–31, 2014.
8. CHAO CY; BATTAT R; AL KHOURY A; RESTELLINI S; SEBASTIANI G; BESSISSOW T. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article. **World Journal of Gastroenterol.**, v. 22, n. 34, p. 7727–34, 2016.
9. CUSI K, ISAACS S, BARB D, BASU R, CAPRIO S, GARVEY WT; KASHYAP S.; MECHANICK, J.I.; MOUZAKI M; NADOLSKY K.; RINELLA M.E.; VOS M.B.; YOUNOSSI Z. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of . **Endocrine Practice**, v.28, n.5, p. 528–62, 2022.

10. DA PONTTE ACA, et al. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 3, p. 313–25, 2010.
11. ESLAM M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. **Journal of Hepatology**, v. 73, n. 1, p 202–9, 2020.
12. FOUSEKIS FS; THEOPISTOS VI; KATSANOS KH; TSIANOS E V.; CHRISTODOULOU DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. **Gastroenterology Research**, v. 11, n. 2, p. 83–94, 2018.
13. GLASSNER K; MALATY HM; ABRAHAM BP. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among patients with inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 23, n.6, p. 998–1003, 2017 Junho.
14. GRAUPERA I, et al. Low Accuracy of FIB-4 and NAFLD Fibrosis Scores for Screening for Liver Fibrosis in the Population. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 20, n. 11, p 2567-2576, 2022 Nov.
15. GIBIINO G; SARTINI A; GITTO S; BINDA C; SBRANCIA M; COLUCCIO C; SAMBRI V.; FABBRI C. The other side of malnutrition in inflammatory bowel disease: Non-alcoholic fatty liver disease. **Nutrients**, v.13, n. 8, 2772, p. 1–9, 2021 Ago.
16. HAGSTRÖM H; NASR P; EKSTEDT M; HAMMAR U; STÅL P; HULTCRANTZ R; KECHAGIAS S. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study. **Hepatology Communications**, v. 2, n. 1, p 48-57, 2018.
17. HARVEY, R.F; BRADSHAW. J.M. A simple index of Crohn's-disease activity. **Lancet**, p. 514, 1980.
18. HOFFMANN P.; JUNG V.; BEHNISCH R. GAUSS A. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel diseases: A cross-sectional and longitudinal analysis. **World Journal Gastroenterology**, v. 26, n. 46, p 7367–81, 2020.
19. HONG Q.; SHEN J.; FENG Q.; ZHENG Q.; QIAO Y. Prevalence and predictors of non-alcoholic liver disease on MRI among patients with Crohn's disease. **BMC Gastroenterology**, v. 22, n. 1, p. 1–8, 2022.
20. JAMALI R.; BIGLARI M.; HOSSEINI S.V.S.; RAD A.S.; KOSARI F. The correlation between liver fat content and ulcerative colitis disease severity. **Acta Med Iranica**, v. 55, n. 5, p. 333–9, 2017 Março.
21. JARMAKIEWICZ-CZAJA S.; SOKAL A.; PARDAK P.; FILIP R. Glucocorticosteroids and the Risk of NAFLD in Inflammatory Bowel Disease.

- Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 2022, p.1-13, 2022 Maio.
22. KARAIVAZOGLU K.; KONSTANTAKIS C.; TOURKOCHRISTOU E.; ASSIMAKOPOULOS S.F.; TRIANTOS C. Non-alcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease patients. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 32, n.8, p. 903–6, 2020.
 23. KJAERGAARD M, LINDVIG KP, THORHAUGE KH, GINÉS P, THIELE M, KRAG A. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 79, p. 277–286, 2023 agosto.
 24. LAPUMNUAYPOL K.; KANJANAHATTAKIJ N.; PISARCIK D.; THONGPRAYOON C.; WIJARNPREECHA K.; CHEUNGPASITPORN W. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 30, n. 8, p. 854–60, 2018 Ago.
 25. LEE J.H.; KIM D.; KIM H.J.; LEE C.H.; YANG J.I.; KIM W, KIM Y.J.; YOON J.H.;CHO S.H.;SUMG M.W.; LEE, H.S. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. **Digestive and Liver Disease**, v. 42, n. 7, p.503–8, 2010.
 26. LICHTENSTEIN G. R.; HANAUER S.B.; SANDBORN W.J. Management of Crohn’s Disease in Adults. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 104, n. 2, p. 465-483, 2009.
 27. LIKHITSUP A.; DUNDULIS J.; ANSARI S.; EL-HALAWANY H.; MICHELSON R.; HUTTON C.; KENNEDY K.; HELZBERG,J.H.; CHHABRA R. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease on computed tomography in patients with inflammatory bowel disease visiting an emergency department. **Annals of Gastroenterology**, v. 32, n.3, p. 283–6, 2019.
 28. LIKHITSUP A.; DUNDULIS J.; ANSARI S.; PATIBANDLA S.; HUTTON C.; KENNEDY K.; HELZBERG, J.H.; CHHABRA R. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor therapy. **Annals of Gastroenterology**, v. 32, n. 5, p. 463–8, 2019.
 29. LIN A.; ROTH H.; ANYANE-YEBOA A.; RUBIN D.T.; PAUL S. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 27, n. 6, p. 947–55, 2021.
 30. MANCINA RM, et al. PNPLA3 148M Carriers with Inflammatory Bowel Diseases Have Higher Susceptibility to Hepatic Steatosis and Higher Liver Enzymes. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 1, p. 134–40, 2016.
 31. MAGRÌ S.; PADUANO D.; CHICCO F.; CINGOLANI A.; FARRIS C.; DELOGU G.; TUMBARELLO F.; LAI M.; MELIS A.; CASULA L.; FANTINI M. C.; USAI P.

- Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. **World Journal Gastroenterology**, v. 25, n. 37, p. 5676–86, 2019.
32. ONWUZO S.; BOUSTANY A.; SALEH M.; GUPTA R.; ONWUZO C.; MONTEIRO J.M.; LAWRENCE F.; OBUEKWE C.; MORANI, Z.; ASAAD, I. Increased Risk of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. **Cureus**, v. 15, n. 3, p. 6–11, 2023.
 33. PAIGE J.S., et al. A Pilot Comparative Study of Quantitative Ultrasound, Conventional Ultrasound, and MRI for Predicting Histology Determined Steatosis Grade in Adult Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **American Journal of Roentgenology**, v. 208, n. 5, p. 168-177, 2017 maio.
 34. PALUMBO C.S., RESTELLINI S, CHAO CY, ARULJOTHY A, LEMIEUX C, WILD G, et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 25, n. 1, p. 124–33, 2019.
 35. PAPAETHYMIIOU A.; POTAMIANOS S.; GOULAS A.; DOULBERIS M.; KOUNTOURAS J.; POLYZOS SA. Inflammatory Bowel Disease-associated Fatty Liver Disease: the Potential Effect of Biologic Agents. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 16, n. 5, p. 852–62, 2022.
 36. PERSONS P.A.; BERSOUX S.; WHITED MH. Is your patient at risk for NAFLD? **Cleveland Clinical Journal of Medicine**, v. 89, n. 12, p. 719–27, 2022.
 37. PRINCIPI M., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Risk Factors. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 24, n. 7, p. 1589–96, 2018.
 38. RINELLA M.E. et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. **Annals of Hepatology**, 2023 Junho. Disponível em: doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
 39. RINELLA ME, NEUSCHWANDER-TETRI BA, SIDDIQUI MS, ABDELMALEK MF, CALDWELL S, BARB D.; KLEINER, D. E.; LOOMBA R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 77, n. 5, p. 1797-1835, 2023 Maio.
 40. RITACCIO G.; STOLERU G.; ABUTALEB A.; CROSS R.K.; SHETTY K.; SAKIANI S.; WONG U. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Common in IBD Patients However Progression to Hepatic Fibrosis by Noninvasive Markers Is Rare. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 66, n. 9, p. 3186–91, 2021.
 41. ROJAS-FERIA M.; CASTRO M.; SUÁREZ E.; AMPUERO J.; ROMERO-GÓMEZ M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 42, p. 7327–40, 2013.

42. RUTGEERTS, PAUL et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 23, p. 2462-2476, 2005 Dezembro.
43. SAADEH S.; YOUNOSSI Z.M.; REMER E.M.; GRAMLICH T.; ONG J.P.; HURLEY M.; MULLEN K.D.; COOPER J. N.; SHERIDAN M.J. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123, n. 3, p. 745–50, 2002.
44. SAFFO S.; DO A. Clinical Phenotyping and the Application of Precision Medicine in MAFLD. **Clinical Liver Disease**, v. 19, n. 6, p. 227–33, 2022.
45. SATSANG J. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. **Gut**, v. 55, p. 749–753, 2006.
46. SARTINI A, GITTO S, BIANCHINI M, VERGA MC, DI GIROLAMO M, BERTANI A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease article. **Cell Death Disease**, v. 9, n. 2, 2018.
47. SILVA J, BRITO BS, SILVA INDN, NÓBREGA VG, SILVA MCSMD, GOMES HDDN, et al. Frequency of Hepatobiliary Manifestations and Concomitant Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease Patients. **Biomed Research International**, 2019.
48. SCHREINER AD, LIVINGSTON S, ZHANG J, GEBREGZIABHER M, MARSDEN J, KOCH DG, ET AL. Identifying Patients at Risk for Fibrosis in a Primary Care NAFLD Cohort. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 57, n.1, p. 89–96, 2023.
49. SOURIANARAYANANE A, GARG G, SMITH TH, BUTT MI, MCCULLOUGH AJ, SHEN B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 8, p. 279–85, 2013.
50. SPAGNUOLO R, ABENAVOLI L, COREA A, LARUSSA T, MANCINA RM. Multifaceted pathogenesis of liver steatosis in inflammatory bowel disease: a systematic review. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, p. 5818–25, 2021.
51. SPAGNUOLO R, MONTALCINI T, DE BONIS D, FERRO Y, COSCO C, MAZZA E, et al. Weight gain and liver steatosis in patients with inflammatory bowel diseases. **Nutrients**, v.11, n. 2, 2019.
52. STANGE EF, TRAVIS SPL, VERMEIRE S, REINISCH W, GEBOES K, BARAKAUSKIENE A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 2, n. 1, p.1–23, 2008.
53. TORRES J, BONOVAS S, DOHERTY G, KUCHARZIK T, GISBERT JP, RAINE T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 14, n. 1, p. 4–22, 2020.

54. TRIFAN A, STAFIE R, ROTARU A, STRATINA E, ZENOVIA S, NASTASA R, et al. Screening for Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Using Vibration Controlled Transient Elastography with Controlled Attenuation Parameter. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 19, 2022.
55. VELTKAMP C, LAN S, KOROMPOKI E, WEISS KH, SCHMIDT H, SEITZ HK. Hepatic Steatosis and Fibrosis in Chronic Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 9, 2022.
56. WONG VWS, TAK WY, GOH GBB, CHENG PN, LAWITZ EJ, YOUNOSSI ZM, et al. Performance of Noninvasive Tests of Fibrosis Among Asians, Hispanic, and non-Hispanic Whites in the STELLAR Trials. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 21, n. 1, p. 90-102, 2023.
57. YEN HH, SU PY, HUANG SP, WU L, HSU TC, ZENG YH, et al. Evaluation of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease using controlled attenuation parameter technology: A Taiwanese retrospective cohort study. **PLoS One**, v. 16, p. 1–12, 2021 Maio.
58. ZAMANI M, ALIZADEH-TABARI S, SINGH S, LOOMBA R. Meta-analysis: prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 55, n. 8, p. 894–907, 2022 Abril.

APÊNDICE A - APROVAÇÃO PELO CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Prevalência de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes portadores de Doença Inflamatória Intestinal

Pesquisador: Júlio Maria Fonseca Chebli

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 06129419.0.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA – UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.142.154

Apresentação do Projeto:

Este projeto de pesquisa objetiva avaliar a prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica nos pacientes portadores de Doença Inflamatória Intestinal em acompanhamento no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, além da possível associação de fatores de risco relacionados à presença de síndrome metabólica e/ou à atividade da doença intestinal e medicações utilizadas no seu tratamento. Os pacientes serão avaliados através do exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada do abdome).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Este projeto tem como objetivo primário avaliar a prevalência da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) nos pacientes portadores de Doença Inflamatória Intestinal (DII) em acompanhamento no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF).

Objetivo Secundário:

Como objetivos secundários, este projeto pretende analisar os possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento da DHGNA nos pacientes portadores de Doença Inflamatória Intestinal, abrangendo aqueles incluídos na síndrome metabólica (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, níveis de HDL colesterol e triglicérides, circunferência abdominal) e/ou relacionados à DII (atividade da doença ou tratamentos utilizados).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa não apresenta riscos adicionais aos sujeitos quanto a danos de dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, apenas riscos inerentes aos procedimentos de coleta de exames laboratoriais, como desconforto ou dor eventualmente decorrentes da punção venosa. Não existem riscos associados à realização da ultrassonografia. A tomografia de abdome será aproveitada de maneira retrospectiva, por fazer parte da avaliação rotineira nos pacientes portadores de DII.

Benefícios:

Quanto aos possíveis benefícios da pesquisa, pode ser apontada a expectativa de melhora da condução clínica e avaliação mais completa quanto aos aspectos da presença de síndrome metabólica e/ou doença hepática gordurosa neste grupo de pacientes, possibilitando orientações direcionadas quanto às condutas indicadas. Os resultados serão divulgados através da elaboração de artigos científicos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente projeto visa avaliar a prevalência da DHGNA nos pacientes em acompanhamento no ambulatório de DII do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) e seus possíveis fatores de risco associados, seja com relação à síndrome metabólica e/ou aos fatores relacionados às características de atividade da doença intestinal e tratamentos em curso.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram apresentados de acordo com a legislação vigente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: / /

Considerações Finais a critério do CEP:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Aceito

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1254180.pdf	22/01/2019 18:08:02		
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodepesquisa.docx	19/01/2019 15:17:38	LIVIA DOS REMEDIOS PAMPLONA DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodepesquisa.pdf	19/01/2019 15:17:11	LIVIA DOS REMEDIOS PAMPLONA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	curriculohelena.pdf	19/01/2019 15:15:11	LIVIA DOS REMEDIOS PAMPLONA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	curriculojulio.pdf	19/01/2019 15:12:38	LIVIA DOS REMEDIOS PAMPLONA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	curriculolivias.pdf	19/01/2019 15:10:09	LIVIA DOS REMEDIOS PAMPLONA DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	19/01/2019 14:59:46	LIVIA DOS REMEDIOS PAMPLONA DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	confidencialidade.pdf	16/01/2019 21:27:52	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura3.pdf	16/01/2019 21:26:20	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura2.pdf	16/01/2019 21:26:08	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	infraestrutura1.pdf	16/01/2019 21:25:51	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	16/01/2019 21:21:16	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	encaminhamento.pdf	16/01/2019 21:15:25	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	pesquisador.pdf	16/01/2019 21:14:06	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	cadastroprojeto.pdf	16/01/2019 21:12:46	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Outros	comissaoorcamento.pdf	16/01/2019 21:11:01	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	16/01/2019 21:07:12	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.doc	16/01/2019 20:52:23	Julio Maria Fonseca Chebli	Aceito
---	----------	------------------------	-------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 11 de fevereiro de 2019

Assinado por:

ANEXO A - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Revista da Associação Médica Brasileira

Manuscript ID

RAMB-2023-1321

Title

MASLD prevalence and risk factors in inflammatory bowel disease in tertiary center

Authors

de Oliveira, Livia

Ribeiro, Tarsila Campanha da Rocha

Mourao-Junior, Carlos Alberto

Barra, Maria Antônia

Silva, Mariana

Shafee, Luis

Zacarias, Sarah

Campos, Lenilton

Valério, Helena Maria

Chebli, Júlio

Date Submitted

02-Oct-2023

ANEXO B - CÓPIA DO ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA

MASLD prevalence and risk factors in inflammatory bowel disease in tertiary center

Summary

Objective: Evaluate the prevalence and risk factors related to metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) in inflammatory bowel disease (IBD) patients.

Methods: Cross-sectional study in adults with IBD from 2019 to 2021. MASLD encompasses patients with steatosis and at least one cardiometabolic risk factor. Patients with alcohol consumption ≥ 20 g/d, chronic liver diseases or methotrexate use were excluded. **Results:** 140 patients were included; 67.1% were female, with a mean age of 49.7 ± 13.7 years, and 63.6% had Crohn's disease. The mean duration of IBD was 9.7 ± 7.9 years. MASLD was observed in 44.3% and advanced liver fibrosis was excluded in 63.5% by FIB-4. Patients with MASLD were older ($p=0.003$) and had a higher number of metabolic syndrome (MS) components (2.9 ± 1.1 versus 1.6 ± 1.0 ; $p < 0.001$), greater abdominal circumference ($p < 0.001$) and body mass index ($p < 0.001$). The only factor related to IBD associated with MASLD was disease duration (11.6 ± 9.5 versus 8.3 ± 6.2 ; $p = 0.017$). A higher number of MS components and obesity increase by 2.2 times and an altered waist circumference by 2.9 times the occurrence of MASLD. **Conclusion:** A high prevalence of MASLD was observed in patients with IBD, with the main risk factors associated with MS predicting it, not IBD features and/or its treatment.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's Disease, Colitis Ulcerative, Non-alcoholic Fatty Liver Disease, metabolic syndrome, liver fibrosis.

Introduction:

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is among the most common causes of chronic liver disease, mainly related to insulin resistance and metabolic syndrome, after the exclusion of secondary causes.¹ Its spectrum ranges from simple steatosis to advanced fibrosis (AF) and hepatocellular carcinoma.² Recently, a new NAFLD nomenclature was proposed to contemplate its physiopathology and reduce the impact of subject stigmatization based mainly on exclusion criteria. The new term metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) comprises hepatic steatosis (HS) associated with one out of five cardiometabolic risk criteria in individuals without significant alcohol consumption.³

The prevalence of MASLD is increasing worldwide, in parallel with the obesity epidemic and the expansion of cardiovascular diseases, being estimated at 25-30% of the general population.^{4,5,6} Despite the scant data regarding the prevalence of MASLD in Brazil, it is known that in Latin America, the disease is highly prevalent, occurring in 24% of the population.⁷ Recent studies indicate that the prevalence of NAFLD in IBD patients varies from 1.5% to 55%.^{8,9} Both diseases are multifactorial, involving environmental, genetic, and immunological determinants.¹⁰

In most cases, MASLD is linked to insulin resistance and is considered the hepatic manifestation of MS.² However, the pathogenesis of MASLD in the IBD population may involve specific risk factors, such as chronic inflammatory response, drug hepatotoxicity, frequent steroid use, malnutrition, previous intestinal resection and intestinal dysbiosis.⁸ It is postulated that MASLD in IBD patients may occur through two distinct phenotypes, one triggered by factors directly related to IBD and the other associated with components of MS.^{10,11}

Earlier studies have found an association between MASLD and features of IBD, such as disease severity and duration, previous intestinal resection and drugs used in the treatment.^{10,11} Conversely, anti-tumor Necrosis Factor (anti-TNF) agents may have a protective role against the occurrence of MASLD.^{12,13} However, more recent studies have pointed out that components of MS are more critical in the occurrence of MASLD in IBD.

With advancing knowledge of IBD and its therapeutic arsenal, the disease phenotype has changed in recent years, with steatosis and liver disease increasingly reported in patients with IBD. However, data regarding predisposing factors for the occurrence of steatosis are still conflicting. With the implementation of new nomenclature and the absence of studies that evaluate the prevalence of MASLD and its risk factors in our country, the present study was proposed.

Methods:

This cross-sectional study included patients over 18 years old followed up at the IBD Reference Center of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (HU-UFJF) from January 2019 to December 2021. The diagnosis of IBD was established by clinical, endoscopic/histological and/or imaging criteria. Patients with alcohol consumption greater than 20g/day, chronic liver disease or use of methotrexate were excluded. This study was approved by the Human Research Ethics Committee of HU-UFJF (CAAE 06129419.0.0000.5133) and participants signed an informed consent form before inclusion.

Data on clinical-demographic and IBD features (disease type and location, age at diagnosis and disease length, current and previous treatment) were collected. Disease activity was defined by a colonoscopy showing the presence of ulcers in CD or a Mayo score ≥ 2 in UC 14 and/or compatible imaging and/or biochemical findings (C-reactive protein > 6 mg/dL).

The diagnosis of metabolic syndrome was established according to the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) criteria.¹⁵ Biochemical assessment included metabolic, liver and inflammatory profiles as well as viral and autoimmune markers.

The HS diagnosis was established using an imaging technique (ultrasonography, tomography or magnetic resonance) at the time of inclusion or in the previous six months if available and carried out in our service. The diagnosis of MASLD was defined by steatosis and at least one cardiovascular risk factor, as recently proposed by the American and European Association of Liver Diseases.³

For assessing advanced liver fibrosis, the Index for Liver Fibrosis-4 (FIB-4) was used as a non-invasive test, widely validated and recommended for screening in a low prevalence population of liver fibrosis. Values lower than 1.3 or higher than 2.67 excluded or confirmed the diagnosis of AF. Intermediate values were considered indeterminate and non-diagnostic.^{16,17}

Continuous variables were described as mean and standard deviation and categorical variables as frequency and percentage. Comparison between continuous variables was established using the student's t-test, while the chi-square test or exact Fisher's test was used to evaluate categorical variables. All tests were two-tailed and adopted a significance level of 5%. For MASLD prediction models, binary logistic regression models were performed. The choice of independent variables was based on previous univariate analyses and clinical criteria previously established in the literature. The goodness of fit of the regression model was verified by the Omnibus test and the respective ROC area under the curve (AUC). Inferential and modeling analyses were carried out using the Jamovi version 2.3 application.

Results:

Two hundred and seventeen patients were evaluated, of which 77 were excluded (63 loss to follow-up, 5 alcohol use disorder, 5 chronic liver disease and 4 using methotrexate). Of the 140 patients included, 67.1% were female, with a mean age of 49.7 ± 13.7 years, and the majority having Crohn's disease (63.6%). HS was evident in 45% of the sample. The diagnosis of MASLD was established in 44.3%. Only 20% of patients had elevated alanine

aminotransferase, while advanced liver fibrosis was present in 6.5% of cases and could be excluded using the non-invasive FIB-4 score in 63.5% of patients. The clinical-demographic characteristics of the studied population are described in Table 1.

Patients with MASLD had a higher frequency of MS, diabetes, hypertension, altered waist circumference (CW) and obesity (Figure 1). Furthermore, the MASLD patients had more ATP III metabolic risk factors, were older and had a higher length of disease than those without MASLD. Conversely, data related to IBD (type, extent, phenotype, treatment, disease activity) were unrelated to the presence of MASLD (Table 1).

Multivariate analysis showed that MASLD was independently associated with a higher number of ATP III metabolic risk factors, obesity and an altered CW, with an area under the curve of 0.85 (Table 2).

Discussion:

The present study showed a high prevalence of MASLD (44.3%) in IBD patients, with the main associated predictors related to MS risk factors. Although most individuals do not have advanced liver fibrosis, it was predicted in 6.5% of our casuistic, even though they were asymptomatic, showing the importance of screening for MASLD in this population, given its silent progressive behavior.

With the global obesity epidemic and the increasing prevalence of cardiovascular events, HS has been reported in 25% of the world's population. Greater awareness of IBD and an improved therapeutic arsenal of the disease have influenced the change in IBD patients' phenotype, with a more significant occurrence of overweight or obesity. A growing interest in the prevalence of HS in IBD patients has occurred in recent years, reported between 8.6% and 54%, which may vary according to the method used for the diagnosis.^{8,18} The presence of AF or liver cirrhosis is reported in 18.3%.^{10,12} The prevalence of HS in our study was similar to the reported in previous studies.

The pathophysiology of HS in IBD patients still needs to be well established. Bessissow et al. identified the activity and duration of the disease, as well as previous intestinal resection, as independent risk factors for HS.¹⁹ Some of these results were replicated in subsequent studies that observed a correlation with corticosteroids or methotrexate use.^{10,20} Conversely, therapy with anti-TNF could have a protective effect.^{12,20} In our study, only the disease duration was longer in those with MASLD compared to patients without MASLD; however, it did not remain significant in the multivariate analysis. Data inherent to the type, extent,

phenotype or previous treatment, including intestinal resection, were not associated with MASLD.

More recent studies, such as Palumbo et al., showed older age, higher BMI and higher triglyceride levels as independent risk factors for HS.¹⁰ Regarding AF presence, Palumbo et al. found age and BMI predictors of its occurrence. In our series, older age, duration of the disease and several MS diagnostic criteria (DM, hypertension, obesity, low HDL and increased WC), as well as a higher number of ATP III MS components, were associated with MASLD. However, only a higher number of ATP III MS components, obesity and an altered WC were independently associated with MASLD in the multivariate analysis. All this data is in line with more recent studies.^{2,9}

Non-invasive diagnosis of liver fibrosis through tests such as FIB-4 is increasingly being recommended, especially in populations at low risk of AF, to exclude it and early referral to a specialist for those "at risk" of AF.^{18,21,22} In our casuistic, we could exclude the presence of AF in 63.5% of cases and diagnose it in 6.5%, despite awareness of FIB-4 positive predict value limitations. However, with this strategy, only 20 out of the 62 patients with MASLD would need to continue diagnostic investigation using more advanced methods. Our results agree with those of Trifan et al. that most patients undergoing a more sensitive method for AF diagnosis (liver transient elastography) did not present it.²³

The main drawback of our study was that the methods used for HS diagnosis were heterogeneous and, in most cases, established by ultrasonography findings (US). It is known that the diagnostic accuracy of US may be inadequate for mild steatosis recognition, as it is also an operator-dependent technique, with MRI being the most accurate method, despite the cost that often limits its use.²⁰ Furthermore, as we are a Tertiary Hospital with reference services in IBD and Hepatology, there may have been some selection bias, with more severe patients being included in the study, which should not reflect the national scenario.

Nevertheless, our study is, to our knowledge, the first study that used the new nomenclature established for steatotic liver disease, which consists of better-established criteria that consider the metabolic nature of the physiopathology of the disease. The high prevalence of MASLD in patients with IBD makes it necessary to have a better plan to prevent progression to more severe forms of disease, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. It is mandatory for the professional responsible for managing these patients to be aware of the interaction between IBD and MASLD to adopt screening measures and early referral of "at-risk MASLD" a hepatologist.

Conclusions

Our findings supported the reported high prevalence of MASLD in IBD patients and the close relationship with MS risk factors, highlighting the importance of careful screening and management of MASLD in this scenario, with early referral to a hepatologist to prevent disease progression.

References

1. Principi M, Iannone A, Losurdo G, Mangia M, Shahini E, Albano F, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Risk Factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(7):1589–96.
2. Karaivazoglou K, Konstantakis C, Tourkochristou E, Assimakopoulos SF, Triantos C. Non-alcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 ;32(8):903-6.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann. Hepatol*. 2023(Online ahead of print).
4. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40:1387–95.
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64:73–84.
6. Le MH, Devaki P, Ha NB, Jun DW, Te HS, Cheung RC, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLoS One*. 2017;12(3): e0173499.
7. Rojas YAO, Cuellar CLV, Barrón KMA, Arab JP, Miranda AL. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2022;27(6):100706.
8. Chao CY, Battat R, al Khoury A, Restellini S, Sebastiani G, Bessissow T. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7727–34.

9. Lin A, Roth H, Anyane-Yeboah A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(6):947–55.
10. Palumbo CS, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for non-alcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: A cohort study using transient elastography. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(1):124–33.
11. Papaefthymiou A, Potamianos S, Goulas A, Doulberis M, Kountouras J, Polyzos SA. Inflammatory Bowel Disease-associated Fatty Liver Disease: the Potential Effect of Biologic Agents. *J Crohns Colitis*. 2022;16(5):852–62.
12. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(8):e279-85.
13. Likhitsup A, Dundulis J, Ansari S, Patibandla S, Hutton C, Kennedy K, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(5):463–8.
14. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.
15. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-45.
16. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-1835.
17. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Singh S, Loomba R. Meta-analysis: prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(8):894–907.
18. Schreiner AD, Livingston S, Zhang J, Gebregziabher M, Marsden J, Koch DG, et al. Identifying Patients at Risk for Fibrosis in a Primary Care NAFLD Cohort. *J Clin Gastroenterol*. 2023;57(1):89–96.

19. Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and Predictors of Non-alcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(8):1937–44.
20. Hoffmann P, Jung V, Behnisch R, Gauss A. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel diseases: A cross-sectional and longitudinal analysis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(46):7367-81.
21. Archer AJ, Belfield KJ, Orr JG, Gordon FH, Abeysekera KW. EASL clinical practice guidelines: non-invasive liver tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Frontline Gastroenterol.* 2022;13(5):436-39.
22. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Endocr Pract.* 2022;28(5):528-62.
23. Trifan A, Stafie R, Rotaru A, Stratina E, Zenovia S, Nastasa R, et al. Screening for Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Using Vibration Controlled Transient Elastography with Controlled Attenuation Parameter. *J Clin Med.* 2022;11(19):5959.

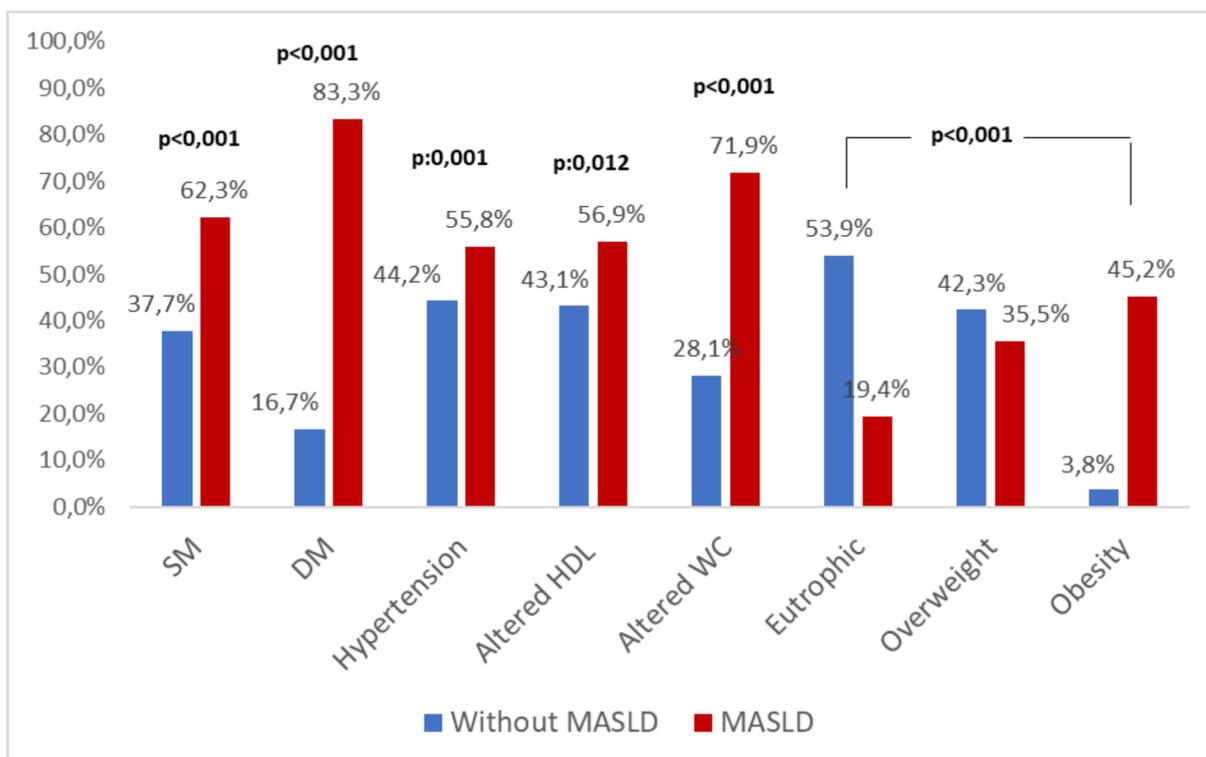
Table 1. Clinical-demographic characteristics of IBD patients with steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction

	Total (n=140)	Without MASLD (n=78)	MASLD (n=62)	p
Women % (n)	67.1 (94)	52.1 (49)	47.9 (45)	0.222
Age (yr)	49.7 ± 13.7	46.6 ± 14.3	53.5 ± 11.9	0.003
Age at diagnosis (yr)	39.9 ± 13.1	38.3 ± 13.5	41.9 ± 12.3	0.102
Illness duration (yr)	9.7 ± 7.9	8.3 ± 6.2	11.6 ± 9.5	0.017
Type of IBD				
CD/ UC % (n)	63.6 (89) / 36.4 (51)	55.1 (49) / 56.9 (29)	44.9 (49) / 43.1 (22)	0.836
Location of CD				
L1/ L2/ L3/L4 % (n)	31.5 (28) / 20.2 (18) / 46.1 (41) / 2.2 (2)	30.6 (15) / 14.3 (7) / 55.1 (27) -	32.5 (13) / 27.5 (11) / 35 (14) / 5 (2)	0.091
CD phenotype				
B1 / B2 / B3 % (n)	31.5 (28) / 36 (32) / 32.6 (29)	30.6 (15) / 38.8 (19) / 30.6 (15)	32.5 (13) / 32.5 (13) / 35 (14)	0.862
Perianal disease % (n)	18.1 (21)	57.1 (12)	42.9 (9)	0.708
Location of UC				
E1/ E2 / E3 % (n)	9.8 (5) / 45.1 (23) / 45.1 (23)	6.9 (2) / 41.4 (12) / 51.7 (15)	13.6 (3) / 50 (11) / 36.4 (8)	0.556
Previous surgery % (n)	21 (29)	58.6 (17)	41.4 (12)	0.730
Treatment				
Anti-TNF therapy % (n)	35.7 (50)	56 (28)	44 (22)	0.960
Steroid use % (n)	28.6 (40)	55 (22)	45 (18)	0.914
Active disease % (n)	60 (84)	51.2 (43)	48.8 (62)	0.187
Number of SM components	2.1 ± 1.3	1.6 ± 1.0	2.9 ± 1.1	< 0.001
Blood glucose	100.2 ± 29.8	92.3 ± 12.4	110 ± 40.6	< 0.001
Glycated hemoglobin	5.5 ± 1.4	5.2 ± 0.5	5.9 ± 1.9	0.003
Insulin	10 ± 5.4	8.5 ± 5.0	11.9 ± 5.4	< 0.001
HOMA-IR	2.5 ± 1.8	2.0 ± 1.4	3.3 ± 2.1	< 0.001
Triglycerides	146.7 ± 82.2	131.3 ± 67.1	166.2 ± 95	0.012
Total cholesterol	187.7 ± 42.2	185.2 ± 43	190.9 ± 41.6	0.427
HDL	49 ± 12.7	50.5 ± 13.8	47 ± 11	0.117
LDL	109.6 ± 35.8	108.4 ± 37.7	111.1 ± 33.5	0.665
AST	23.5 ± 9.6	23.1 ± 7.6	24.1 ± 11.7	0.582
ALT	21.3 ± 11.2	20.1 ± 11.2	22.8 ± 11.2	0.168
Albumin	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2	0.291
Creatinine	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.221
CRP	7.4 ± 14.1	7.6 ± 16.8	7.2 ± 9.3	0.921
ESR	21.8 ± 19.8	21.7 ± 23	22.1 ± 15.1	0.930

MASLD: metabolic dysfunction associated steatotic liver disease; yr: year; IBD: inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis; L1: ileal; L2: colonic; L3: ileocolonic; L4: upper gastrointestinal tract; B1: non-stenosing, non-penetrating; B2: stenosing; B3: penetrating; E1 proctitis;

E2: left colitis; E3: pancolitis; SM: metabolic syndrome; CRP: C-reactive protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate.

Figure 1. Correlation between components of the metabolic syndrome and the presence of steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction



SM: metabolic syndrome. DM: diabetes mellitus. HDL: high density lipoprotein. WC: waist circumference. MASLD: metabolic dysfunction associated steatotic liver disease.

Table 2. Predictive factors associated with the presence of steatotic liver disease in patients with inflammatory bowel disease

Variables	OR (95% IC)	p
Number of SM components	2.20 (1.47 – 3.29)	p< 0.001
Presence of obesity	2.29 (1.18 – 4.42)	p= 0.014
Altered WC *	2.98 (0.97 – 9.12)	p= 0.056

SM: metabolic syndrome

* Waist circumference greater than 94 cm in males and 80 cm in females