

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

Roberta Oliveira Raimundo Borsato

**O IMPACTO DA OBESIDADE NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL**

Juiz de Fora
2025

Roberta Oliveira Raimundo Borsato

**O IMPACTO DA OBESIDADE NA EVOLUÇÃO DA 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.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientadora: Profa. Dra. Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro

Juiz de Fora
2025

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

Borsato, Roberta Oliveira Raimundo.

O impacto da obesidade na evolução da doença inflamatória intestinal /
Roberta Oliveira Raimundo Borsato. -- 2025.

71 f. : 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, 2025.

1. Doença Inflamatória Intestinal. 2. Obesidade. 3. Doença de Crohn. 4.
Retocolite Ulcerativa. I. Chebli, Júlio Maria Fonseca, orient. II. Ribeiro, Tarsila
Campanha da Rocha, coorient. III. Título.

Roberta Oliveira Raimundo Borsato

**O IMPACTO DA OBESIDADE NA EVOLUÇÃO DA 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 no dia 07 / 08 / 2025

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Mauro Toledo Sirimarco
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Rodrigo de Oliveira Moreira
Universidade Presidente Antônio Carlos

Roberta Oliveira Raimundo Borsato

O impacto da obesidade na evolução da doença inflamatória intestinal

Dissertação apresentada Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Aprovada em 07 de agosto de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Mauro Toledo Sirimarco

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Rodrigo de Oliveira Moreira

Centro Universitário Presidente Antônio Carlos

Juiz de Fora, 07/07/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo de Oliveira Moreira, Usuário Externo**, em 08/08/2025, às 13:59, 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 **Julio Maria Fonseca Chebli, Professor(a)**, em 10/08/2025, às 10:39, conforme horário oficial de Brasilia, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Toledo Sirimarco, Professor(a)**, em 12/08/2025, às 08:27, conforme horário oficial de Brasilia, 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-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2486017** e o código CRC **4819B25D**.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste mestrado representa a realização de um importante ciclo acadêmico e pessoal, e não seria possível sem o apoio e a colaboração de muitas pessoas às quais sou profundamente grata.

Agradeço, em primeiro lugar, à Deus, por me conceder saúde, força e perseverança ao longo desta jornada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Júlio Chebli, pela orientação competente, apoio constante e pelas valiosas contribuições ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho. Sua dedicação e confiança foram fundamentais para meu crescimento acadêmico e profissional.

À instituição Universidade Federal de Juiz de Fora pela continuidade da formação e oportunidade de aprendizado com experiências que enriqueceram meu percurso formativo.

Agradeço também ao meu marido, Luiz Henrique Borsato, por sua paciência, compreensão e incentivo nos momentos de dúvida e cansaço. Aos meus familiares, em especial aos meus pais, Ismael e Rozângela, e meu irmão, Felipe, pelo suporte em todos os dias, mesmo nos mais desafiadores.

Aos amigos que estiveram ao meu lado durante essa caminhada, pelas palavras de apoio, pelas conversas e pelos momentos de descontração que tornaram essa trajetória mais leve.

E, finalmente, a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho: meu sincero agradecimento.

RESUMO

A incidência e prevalência de desordens como obesidade, síndrome metabólica (SM) e doença inflamatória intestinal (DII) aumentaram nas últimas décadas. A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, tendo origem multifatorial - envolve fatores genéticos, padrões comportamentais e dietéticos, e alterações na microbiota intestinal. A DII reflete uma condição imuno mediada complexa e heterogênea que tipicamente, mas não exclusivamente, afeta o intestino. O objetivo desse estudo foi avaliar o impacto da obesidade no curso clínico da DII em uma coorte de pacientes acompanhados em um centro de referência em DII. Trata-se de estudo de coorte observacional longitudinal retrospectivo, que incluiu pacientes de ambos os sexos e de qualquer etnia, 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 agosto de 2023. Foram incluídos 404 adultos entre 18 e 80 anos, utilizando-se de alguns critérios de exclusão, que possuíam o diagnóstico de DII, estabelecido por critérios clínicos, endoscópicos/histológicos e/ou de imagem. Quanto ao tipo de DII, foi dividido em Doença de Crohn (DC) ou Retocolite Ulcerativa (RCU). Para avaliação da atividade da doença, foram analisados os registros eletrônicos de cada paciente durante suas consultas ambulatoriais ou hospitalizações entre os anos de 2019 e 2023, sendo que, para DC, foi considerado como atividade de doença, quando Índice de Harvey-Bradshaw (HBI) ≥ 5 , e para RCU, quando classificado pelo Mayo total, foi considerada atividade de doença quando Mayo total ≥ 3 , e quando analisado pelo Mayo parcial, atividade com Mayo parcial ≥ 2 . A média de idade ao diagnóstico de DII foi de $37,79 \pm 13,44$ anos e média de duração da doença de $12,50 \pm 8,3$ anos. A terapia biológica foi empregada na maioria dos pacientes (58,4%), sendo que houve falha da terapia em 56,8% desses pacientes durante o período analisado. Não foi observada diferença estatisticamente significante nos diversos desfechos analisados, exceto no uso de biológicos mais frequente em pacientes com DC não obesos ($P=0,028$). Houve uma tendência para maior número de anos com atividade da doença em pacientes obesos com DC ($P=0,062$).

Palavras-chave: doença inflamatória intestinal; obesidade; síndrome metabólica; doença de Crohn; retocolite ulcerativa.

ABSTRACT

The incidence and prevalence of disorders such as obesity, metabolic syndrome (MS), and inflammatory bowel disease (IBD) have increased over recent decades. MS is a complex condition represented by a cluster of cardiovascular risk factors with a multifactorial origin — including genetic, behavioral, dietary factors, and alterations in gut microbiota. IBD reflects a complex and heterogeneous immune-mediated condition that typically, though not exclusively, affects the intestine. Objective: To evaluate the impact of obesity on the clinical course of IBD in a cohort of patients followed at a referral center for IBD. Methods: This was a retrospective longitudinal observational cohort study including patients of both sexes and all ethnicities, followed at the Inflammatory Bowel Disease Referral Center of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, between January 2019 and August 2023. A total of 404 adults aged 18 to 80 years with a diagnosis of IBD—established by clinical, endoscopic/histological, and/or imaging criteria—were included. IBD cases were classified as either Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC). To assess annual activity, electronic medical records were reviewed for outpatient visits and hospitalizations from 2019 to 2023. CD was considered active when the Harvey Bradshaw Index (HBI) was ≥ 5 , and UC was considered active when the total Mayo score was ≥ 3 or the partial Mayo score was ≥ 2 . Results: The mean age at IBD diagnosis was 37.79 ± 13.44 years, with an average disease duration of 12.50 ± 8.3 years. Biologics were used in the majority of patients (58.4%), with treatment failure occurring in 56.8% of these cases during the study period. No statistically significant differences were observed in most outcomes, except for a higher frequency of biologic use in non-obese patients with CD ($P = 0.028$). There was a trend toward a greater number of years with active disease in obese patients with CD ($P = 0.062$). Conclusion: IBD patients with obesity were predominantly female. Among those with CD, the phenotype was mainly non-stricturing, non-penetrating, with a clinical course characterized by greater disease activity over time, suggesting that obesity may be an unfavorable factor for disease control. This trend was not observed among patients with UC.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Obesity; Metabolic syndrome; Crohn's disease; Ulcerative colitis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Projeção do percentual de adultos obesos no mundo em 2035.....	13
Figura 2 - Relação entre inflamação metabólica no obeso e na DII.....	16
Figura 3 - Mecanismos inflamatórios induzidos pela dieta ocidentalizada.....	17
Figura 4 - Relação entre obesidade, desordens metabólicas e DII.....	19
Figura 5 - Lista de participantes elegíveis para o estudo.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estimativa global em 2020 e projeção do número de adultos com sobre peso e obesidade para 2025, 2030 e 2035.....	12
Tabela 2 -	Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com DII obesos e não-obesos.....	30
Tabela 3 -	Tratamento e evolução dos pacientes com DII, obesos e não obesos, durante os anos de 2019 a 2023.....	32
Tabela 4 -	Cálculo anual da atividade de doença para pacientes com DC e RCU, com dados suficientes, durante os anos de 2019 a 2023.....	33
Tabela 5 -	Cálculo da média de anos com atividade de doença para pacientes com DC e RCU, com dados suficientes, durante os anos de 2019 a 2023.....	33

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Prevalência de sobrepeso (excesso de peso) e de obesidade da população adulta de 20 anos ou mais de idade, por sexo, no Brasil 2002/2003 – 2019. 13
- Gráfico 2 - Prevalência de obesidade no coorte de pacientes com DII..... 29
- Gráfico 3 - Prevalência de comorbidades no coorte de pacientes com DII..... 30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo de Obesidade e Síndrome Metabólica
CEP-HU-UFJF	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
DC	Doença de <i>Crohn</i>
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
GLP-1	<i>glucagon-like peptide</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBI	Índice de Harvey-Bradshaw
HU-UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
IL-6	Interleucina 6
IL-23	Interleucina23
IMC	Índice de Massa Corporal
MASLD	Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica
MEI	Manifestações extraintestinais
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
RCU	Retocolite Ulcerativa
SM	Síndrome Metabólica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF α	Fator de necrose tumoral α
USG	Ultrassonografia
WOA	<i>World Obesity Atlas</i>
WOF	<i>World Obesity Federation</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE.....	12
1.2	DEFINIÇÃO DE OBESIDADE.....	13
1.3	SÍNDROME METABÓLICA.....	13
1.4	EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	14
1.5	OBESIDADE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	15
1.6	OCIDENTALIZAÇÃO DO ESTILO DE VIDA.....	16
1.7	FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL, INTERFACE COM A OBESIDADE.....	17
1.8	DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA (MASLD)....	18
1.9	DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	18
1.10	DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E DESORDENS METABÓLICAS.....	19
1.11	DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E SARCOPENIA.....	20
1.12	OBESIDADE E MANEJO MEDICAMENTOSO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	21
1.13	OBESIDADE E MANEJO MEDICAMENTOSO EM OUTRAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS.....	22
1.14	PERDA DE PESO INTENCIONAL E EFETIVIDADE DA TERAPIA BIOLÓGICA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS.....	23
1.15	PERDA DE PESO INTENCIONAL MEDICAMENTOSA E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS.....	23
1.16	CIRURGIA BARIÁTRICA E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS.....	24
1.17	OBESIDADE E CIRURGIA RELACIONADA A DOENÇA INFLAMATÓRIA.....	25
1.18	OBESIDADE E QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	25

2	JUSTIFICATICA DO ESTUDO.....	25
3	OBJETIVOS.....	26
4	METODOLOGIA.....	26
4.1	QUESTÕES ÉTICAS.....	26
4.2	DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	26
4.3	ANÁLISE DE DADOS.....	28
5	RESULTADOS.....	28
5.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO	28
5.2	EVOLUÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO DURANTE OS ANOS DE 2019 A 2023.....	31
5.2.1	Tratamento instituído e evolução.....	31
5.2.2	Atividade da doença.....	33
6	DISCUSSÃO.....	33
7	CONCLUSÃO.....	37
	REFERÊNCIAS.....	39
	APÊNDICE A – APROVAÇÃO PELO CEP.....	46
	ANEXO A – QUESTIONÁRIO.....	50
	ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO.....	52
	ANEXO C – CÓPIA DO ARTIGO SUBMETIDO.....	53

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE

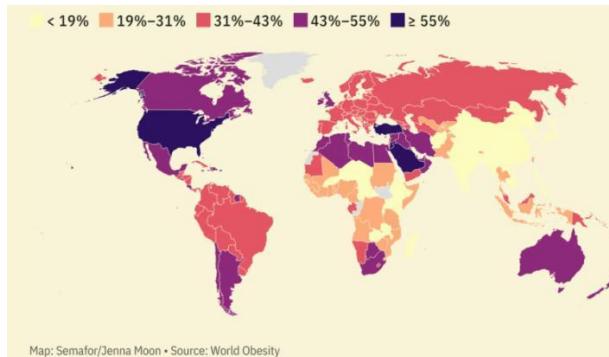
A incidência e prevalência de desordens como obesidade, síndrome metabólica (SM) e doença inflamatória intestinal (DII) aumentaram nas últimas décadas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a obesidade uma epidemia global (Grundy, 2008). Pesquisas da *World Obesity Federation* (WOF), de 2023, publicadas no *World Obesity Atlas* (WOA) 2024 estima que em 2025 teremos mais de 2,5 bilhões de adultos no mundo acima do peso, representando 46% da população mundial, sendo mais de 1 bilhão de indivíduos com obesidade. A **tabela 1** mostra a estimativa global em 2020 e projeção do número de adultos com sobrepeso e obesidade para 2025, 2030 e 2035, no mundo. O mapa da **figura 1** demonstra a projeção do percentual de adultos com obesidade no mundo para 2035, de acordo com WOA, 2024. No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS/2019) apontam que, atualmente, 60,3% dos adultos apresentam excesso de peso, o equivalente a 96 milhões de pessoas. Como mostra o **gráfico 1**, a maior prevalência é na população feminina.

Tabela 1 - Estimativa global em 2020 e projeção do número de adultos com sobrepeso e obesidade para 2025, 2030 e 2035

	2020	2025	2030	2035
Adultos com sobrepeso	1,39 bilhões	1,52 bilhões	1,65 bilhões	1,77 bilhões
Adultos com obesidade	0,81 bilhões	1,01 bilhões	1,25 bilhões	1,53 bilhões
Proporção de adultos				
com sobrepeso ou	42%	46%	50%	54%
obesidade em relação a				
população adulta global				

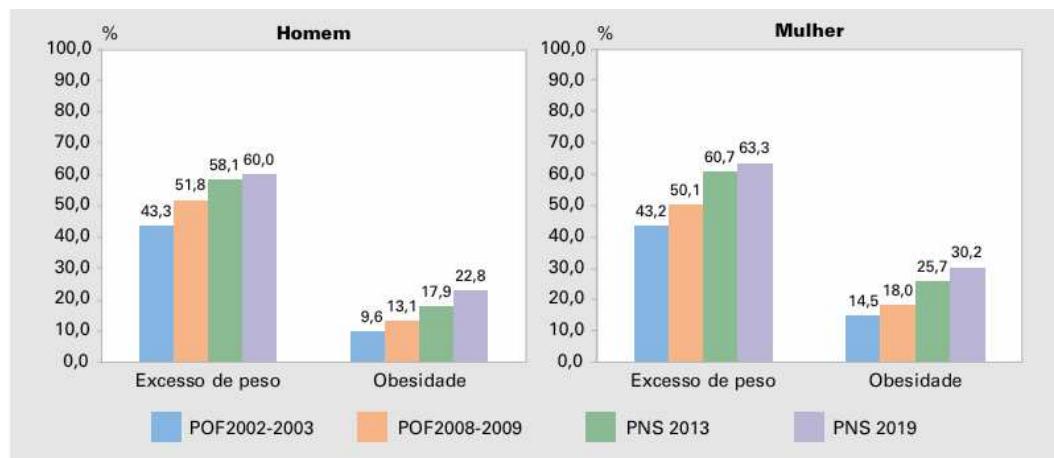
Fonte: Adaptada da WOF (2023).

Figura 1 -Projeção do percentual de adultos obesos no mundo em 2035



Fonte: Disponível em [The global obesity crisis explained in three maps | Semafor](#).

Gráfico 1 - Prevalência de sobrepeso (excesso de peso) e de obesidade da população adulta de 20 anos ou mais de idade, por sexo, no Brasil 2002/2003–2019



Fontes: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003/2008-2009, Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e Pesquisa Nacional de Saúde 2019.

Nota: Prevalência padronizada segundo a distribuição etária, em cada sexo, da população adulta brasileira em 2019.

Fonte: Adaptado PNS (2019).

1.2 DEFINIÇÃO DE OBESIDADE

A OMS define o diagnóstico de obesidade pelo Índice de Massa Corporal (IMC) que é calculado utilizando a altura e o peso do indivíduo ($IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$). Assim, uma pessoa tem obesidade quando o IMC é maior ou igual a 30 kg/m^2 e a faixa de peso normal varia entre $18,5$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$. Os indivíduos que possuem IMC entre 25 e $29,9 \text{ kg/m}^2$ são diagnosticados com sobrepeso(NG et al., 2014).

1.3 SÍNDROME METABÓLICA

A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares, tendo origem multifatorial - envolve fatores genéticos, padrões comportamentais e dietéticos, e alterações na microbiota intestinal. A obesidade central é um elemento-chave na fisiopatologia da SM, desencadeando resistência à insulina e inflamação sistêmica de baixo grau(Santos; Schrank; Kupfer, 2009;NG et al., 2017). A Federação Internacional de Diabetes define a SM pela presença de obesidade central (medida pela circunferência da cintura, considerando diferenças étnicas) e pelo menos dois dos seguintes fatores: pressão arterial elevada (≥ 130 mmHg sistólica ou ≥ 85 mmHg diastólica ou tratamento para hipertensão), triglicerídeos elevados (≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia), glicose plasmática em jejum elevada (≥ 100 mg/dL ou diagnóstico de diabetes tipo 2) e colesterol HDL reduzido (< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres).A definição da SM pela Federação Internacional de Diabetes não inclui a resistência à insulina e a esteatose hepática, embora essas condições estejam frequentemente presentes em indivíduos com SM e contribuam para a doença metabólica (Hamirani et al., 2014;Fu et al., 2023).

1.4 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

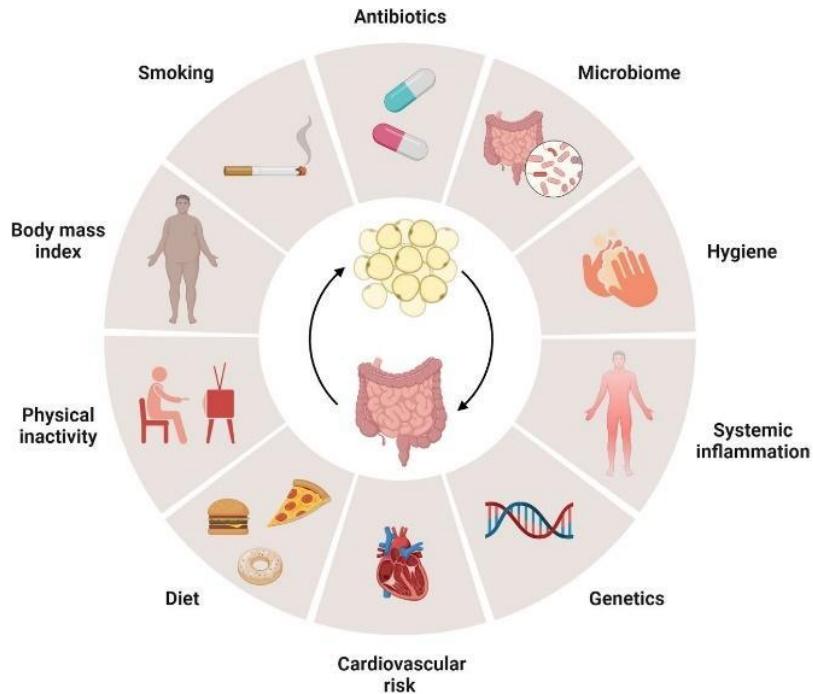
Na virada do século 21, a DII tornou-se uma doença global com aceleração da incidência nos países industrializados, nos quais se observou uma ocidentalização das sociedades (Hamirani et al., 2014).Epidemiologicamente, as DIIs podem ser estratificadas nos seguintes estágios evolutivos: emergência; aceleração da incidência; composição da prevalência; e equilíbrio da prevalência (Hamirani et al., 2014; Kaplan; Windsor, 2021). Na década de 2020, países em desenvolvimento estão no estágio da Emergência, sendo considerado o primeiro estágio da evolução das DIIs, no qual os casos incidentes esporadicamente tornam-se emergentes na população. Em seguida, surgirá o estágio da Aceleração da Incidência, vividos pelos países industrializados, no qual se observa um aumento dramático no número dos casos incidentes, mas a prevalência geral permanece baixa. Na sequência, temos o estágio da Composição da Prevalência, encontrado na maioria dos países do Ocidente, no qual as taxas de incidência se estabilizam, mas a curva da prevalência continua acelerada devido décadas de alta incidência com baixa mortalidade. Por último, segue o estágio do Equilíbrio da Prevalência, no qual a curva da prevalência se torna estável devido estabilidade da incidência associada a alta da mortalidade em decorrência do envelhecimento da população (Kaplan; Windsor, 2021).

Com a coincidente alta na incidência de DII em todo o mundo, gatilhos ambientais têm sido pensados como prováveis contribuintes na patogênese da doença. Baseado nesta hipótese, estudos sugerem aumento do risco de desenvolvimento de DII em imigrantes que saem de regiões de baixa prevalência e migram para países de alta prevalência em DII.

1.5 OBESIDADE E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Na população com DII, a taxa de obesidade também parece estar aumentando, tanto na população adulta quanto infantil (Johnson; Loftus, 2020; Moran et al., 2013; Rozich; Holmer; Singh, 2020). Vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento de DII, incluindo obesidade, sedentarismo, tabagismo, dieta rica em alimentos processados, açúcares e gorduras saturadas, uso de antibióticos, alteração na microbiota intestinal, higienização e genética, como demonstrado na **figura 2**. Nos pacientes com diagnóstico estabelecido de DII, esses fatores podem impactar significativamente na história natural da doença e nos resultados clínicos. A maioria dos estudos clínicos demonstraram que a obesidade pode implicar em períodos prolongados de atividade de doença, com frequência maior, e está associada ao aumento da ansiedade, depressão, fadiga e dor (Rozich; Holmer; Singh, 2020). Entretanto, alguns trabalhos ainda questionam se a obesidade tem papel na patogênese da DII; se a obesidade deve impactar na história natural da doença; e se as terapias farmacológicas e cirúrgicas são influenciadas pela obesidade (Johnson; Loftus, 2020; Khalili et al., 2015).

Figura 2 - Relação entre inflamação metabólica no obeso e na DII: a fisiopatologia dos distúrbios metabólicos, incluindo SM, DM2 e MASLD, compartilha semelhanças consideráveis com a fisiopatologia das DII's. A ocidentalização do estilo de vida pode ser considerada promotora do desenvolvimento desses fatores de risco.



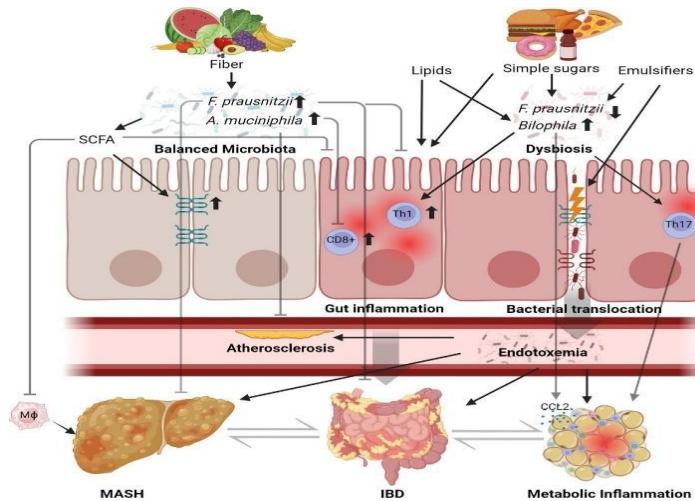
Fonte: Adaptado de Adolph et al. (2024).

1.6 OCIDENTALIZAÇÃO DO ESTILO DE VIDA

O estilo de vida ocidental, com seus hábitos alimentares e comportamentais específicos, tem sido apontado como um dos principais contribuintes para o aumento da obesidade e das DII nas últimas décadas (Rozich; Holmer; Singh, 2020; Adolph et al., 2024). A dieta ocidental, rica em alimentos processados e macronutrientes, como açúcares simples, gorduras saturadas e ácidos graxos ômega-6, além de aditivos como corantes e emulsificantes, induz a disbiose intestinal, ou seja, um desequilíbrio na microbiota intestinal, que, por sua vez, promove inflamação local e sistêmica. A disbiose também prejudica a função da barreira intestinal, permitindo a translocação de bactérias e seus metabólitos para a corrente sanguínea, potencializando ainda mais a inflamação sistêmica e distúrbios no sistema imunológico. A **figura 3** evidencia a relação entre a inflamação intestinal e sistêmica com o desequilíbrio da microbiota intestinal, potencializado pelo estilo de vida ocidentalizado. O sedentarismo, característico do estilo de vida ocidental, contribui para o acúmulo de gordura visceral, particularmente perigosa por sua associação com a inflamação e a resistência à insulina. Fatores

de risco adicionais, como tabagismo, o uso frequente de antibióticos e as medidas de higiene excessivas, também presentes no estilo de vida ocidental, podem perturbar ainda mais a microbiota intestinal, aumentando a suscetibilidade a doenças metabólicas e DII (Adolph et al., 2024).

Figura 3 - Mecanismos inflamatórios induzidos pela dieta ocidentalizada: os padrões alimentares e a perturbação da microbiota intestinal comensal afetam a suscetibilidade à inflamação intestinal e doenças metabólicas, exemplificados pela DII e esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH).



Fonte: Adaptado de Adolph et al. (2024)

*MASH: esteatohepatite associada à disfunção metabólica. IBD: Doença Inflamatória Intestinal.

1.7 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL, INTERFACE COM A OBESIDADE

A DII reflete uma condição imuno mediada complexa e heterogênea que tipicamente, mas não exclusivamente, afeta o intestino. As lesões inflamatórias podem afetar todo o trato gastrointestinal, no caso da Doença de *Crohn* (DC), ou apenas intestino grosso e reto, na Retocolite Ulcerativa (RCU). Manifestações extraintestinais (MEI) mais comumente podem afetar pele e articulações, mas também podem atingir outros sistemas, como fígado e vias biliares (Adolph et al., 2024). Nos pacientes com obesidade central, a expansão dos adipócitos leva à hipóxia local e à infiltração do tecido adiposo por células imunes. Essa infiltração causa

a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral α (TNF α) e interleucina-6 (IL-6) e a supressão da produção de adiponectina anti-inflamatória, culminando em disfunção metabólica e resistência à insulina (Adolph et al., 2024; Weidinger et al., 2018). A disfunção do tecido adiposo também aumenta a circulação de ácidos graxos livres, levando a lipotoxicidade no fígado e no tecido muscular, o que contribui para a resistência à insulina e a esteatose hepática (Cusi, 2012). A alteração da microbiota intestinal pode levar a ruptura da barreira mucosa intestinal causando translocação bacteriana e de metabólitos, potencializando o grau de inflamação sistêmico e doenças metabólicas (Tilg et al., 2020), como demonstrado detalhadamente na **figura 3**.

1.8 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA (MASLD)

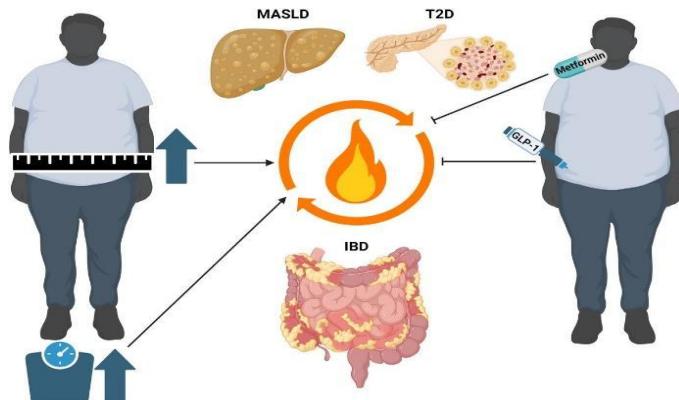
Estudos já evidenciam importante interação entre DII e MASLD. Por exemplo, pacientes eutróficos com DII exibiram maior taxa de MASLD, quando comparados com eutróficos sem DII (Martínez-Domínguez et al., 2024). Em outro estudo, foi demonstrado que 42% dos pacientes com DII apresentam MASLD, sendo 9,5% destes com fibrose hepática avançada. Além disso, a DII aparece como fator de risco independente para fibrose hepática, sugerindo que a inflamação crônica do intestino contribui para a doença hepática (Cusi, 2012). Ainda se observou em alguns estudos, que a DC representa um risco mais alto para MASLD, quando comparada com a RCU (Rodriguez-Duque et al., 2023). Outros estudos também demonstraram que MASLD parece estar associada ao desenvolvimento de DC, mas não de RCU (Kodali et al., 2023). No geral, estudos indicam que pacientes com DII têm maior risco de desenvolver MASLD, a qual representa um pior prognóstico (Cusi, 2012; Rodriguez-Duque et al., 2023; Kodali et al., 2023; Chen et al., 2023). A relação da MASLD com as DII's é evidenciada na **figura 3**.

1.9 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) caracteriza uma doença metabólica emergente mundialmente e apresenta características de uma desordem inflamatória crônica (Roden; Shulman, 2019). No entanto, a relação clínica entre DM2 e DII ainda não é bem definida. Alguns estudos observaram um aumento do risco de desenvolvimento de DM2 em pacientes com DC ou RCU (Jess et al., 2020; Niu; Zhang; Wei, 2024). Mas se a presença de DM2

representa um risco para o desenvolvimento de DII ainda é desconhecido (Zhu et al., 2024). Um estudo pré-clínico em ratos obesos, demonstrou que a desregulação glicêmica piorou o grau de colite e o tratamento da hiperglicemia everteu a gravidade da colite (Francis et al., 2023). Pacientes com DII e DM2 concomitantes não demonstraram aumento da necessidade do uso de terapia biológica (Din et al., 2020). Um estudo coorte de 2021, sugeriu que a Metformina, medicação de primeira linha no tratamento de DM2, pode reduzir o risco de desenvolvimento de DII (TSENG, 2021). Já um outro estudo coorte, identificou uma associação entre o uso de terapias com análogos do GLP-1 (*glucagon-like peptide*), comparando com outros antidiabéticos, com um melhor curso da DII, assim como o observado no uso de corticosteroides orais e os agentes anti-TNF (Arvanitakis et al., 2023). A relação do DM2 com as DII's e os benefícios do tratamento com antidiabéticos estão representados na **figura 4**.

Figura 4 - Relação entre obesidade e desordens metabólicas e DII: a obesidade e distúrbios metabólicos associados, como a MASLD e DM2, parecem influenciar negativamente o curso da DII, além de poder representar fator de risco independente para o desenvolvimento de DII



Fonte: Adaptado de Adolph et al.(2024).

*MASLD: Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. T2D: diabetes mellitus tipo 2. IBD: Doença Inflamatória Intestinal

1.10 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E DESORDENS METABÓLICAS

Embora haja poucas semelhanças em relação aos sintomas clínicos entre DII e desordens metabólicas, ambas são caracterizadas por uma inflamação tecidual (tecido adiposo na obesidade e tecido intestinal na DII) e sistêmica, evidenciada laboratorialmente (aumento da proteína C reativa, sérica), associada a uma perturbação na microbiota intestinal. Além das

semelhanças fisiopatológicas demonstradas, foi possível identificar fatores de risco ambientais incomuns, envolvendo estilo de vida ocidentalizado, com dieta com alto consumo de calorias como açúcar e gordura, alimentos processados com ou sem aditivos (corantes, emulsificantes) e redução do consumo de fibras, além do sedentarismo, tabagismo e uso de antibióticos (Adolph et al., 2024).

A associação entre DII e obesidade é mais evidente com relação a DC, do que com a RCI. Estudos indicam que a obesidade predispõe preferencialmente à DC, mas não à colite ulcerativa. Uma metanálise de estudos de coorte, incluindo mais de 600.000 participantes, demonstrou forte associação entre o IMC e o risco de DC (Moran et al., 2013). Um grande estudo de coorte da Coreia investigou uma relação potencial entre a circunferência da cintura-quadril e o risco de DII em mais de 10 milhões de participantes, acompanhados em 9,3 anos, e descobriu que a DC estava associada ao grau de obesidade abdominal (Yarur et al., 2023). Há evidências na literatura que suportam que a obesidade está associada a um curso mais agressivo da DII, inclusive com manifestação perianal na DC (Blain et al., 2002). Mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente os mecanismos envolvidos nessa relação e para determinar se a perda de peso pode reduzir o risco de desenvolver DC ou melhorar o curso da doença em indivíduos obesos.

1.11 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E SARCOPENIA

A perda de massa muscular ou massa muscular reduzida (miopenia) e a função muscular prejudicada em pacientes obesos, conhecida como obesidade sarcopênica, podem ser facilmente negligenciadas na prática clínica (Donini et al., 2022). Um estudo retrospectivo com 106 pacientes com DC do Reino Unido demonstrou que a miopenia estava associada à não resposta primária à terapia anti-TNF (DING et al., 2017). Além disso, em um estudo norte-americano, retrospectivo, com 90 pacientes, foi demonstrado que a sarcopenia no obeso pode ser um fator preditivo de necessidade de cirurgia relacionada à DII (Adams et al., 2017). A *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) recomenda triagem do estado nutricional no momento do diagnóstico da DII e durante o acompanhamento, especialmente em pacientes hospitalizados ou que serão submetidos a tratamento cirúrgico, e a triagem para a síndrome metabólica em pacientes com obesidade, considerando também que a sarcopenia pode ser mascarada pela obesidade (Bischoff et al., 2023).

1.12 OBESIDADE E MANEJO MEDICAMENTOSO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Como a obesidade impacta no manejo medicamentoso da DII também ainda é incerto (Johnson; Loftus, 2020; Sharma et al., 2015). Embora alguns dados possam sugerir que mecanismos farmacocinéticos em pacientes obesos devem reduzir a resposta a terapia, o impacto clínico verdadeiro desses mecanismos no resultado do tratamento ainda não é claro e requer estudos mais aperfeiçoados (Johnson; Loftus, 2020). O manejo clínico da DII, particularmente da doença grave, envolve o uso de agentes biológicos: anticorpos monoclonais, como os anti-TNF α (infliximabe, adalimumabe, certolizumabepeglol, golimumabe), antagonistas dainterleucina 23(IL-23) (ustequinumabe) e inibidores dos linfócitos – anti-integrina (vedolizumabe). Estas drogas são capazes de controlar a doença grave de forma efetiva em 40 a 60% dos pacientes, com respostas individuais. Vários fatores podem modificar a farmacocinética desses agentes e influenciar na sua efetividade – hipoalbuminemia, marcadores inflamatórios elevados, presença de anticorpos antidroga, comboterapia imunossupressora e obesidade (Bassi; Singh, 2022).

A obesidade pode influenciar na absorção, distribuição e metabolização dos agentes biológicos, mas poucos estudos farmacocinéticos têm dados aprofundados neste campo. Dois fatores comumente implicados são o modo de administração da droga (endovenoso ou subcutâneo) e a relação da dose fixa ou dose proporcional ao peso (Sharma et al., 2015). Vários estudos de coorte em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas, como a DII, tratados com agentes biológicos, como os anti-TNF têm sugerido que a obesidade está associada a pior resposta à terapia biológica (Sharma et al., 2015; Bassi; Singh, 2022; Dotan et al., 2014). Estudos farmacocinéticos com inúmeros agentes biológicos têm demonstrado que a obesidade leva a uma depuração mais rápida dos agentes biológicos, resultando em baixas concentrações do medicamento no tecido alvo. Isso ocorre independentemente de serem usados regimes de dosagem de dose fixa ou baseada no peso (Bassi; Singh, 2022). Diferenças têm sido descritas no perfil farmacocinético das medicações administradas via subcutânea e via endovenosa, sugerindo que a obesidade poderia influenciar mais na terapia subcutânea (Bischoff et al., 2023). Outros estudos, ainda apontam que o impacto da obesidade na depuração do medicamento varia de acordo com o tipo de biológico. É maior com antagonistas do TNF, como infliximabe e adalimumabe, e pode ser menos pronunciado com vedolizumabe e ustequinumabe (Rosario et al., 2017). A elevação dos níveis de TNF produzido pela gordura visceral dos pacientes obesos pode influenciar diretamente nos níveis mínimos efetivo dos agentes anti-

TNF α . Assim, pacientes obesos têm maior probabilidade de necessitar de doses mais elevadas de medicação, através da escalada de dose (Bassi; Singh, 2022); Singh; Picardo; Seow, 2020).

A obesidade pode impactar na resposta ao tratamento com biológicos, independentemente da exposição prévia ao medicamento. Em um estudo de coorte, com 160 pacientes em terapia biológica para tratamento de RCU, demonstrou que para cada unidade de aumento do IMC foi associada um aumento de 4% do risco de falha à terapia, 8% de aumento do risco de necessidade de tratamento cirúrgico ou hospitalização relacionada à DII e redução em 6% da chance de alcance da remissão endoscópica da doença (Kurnool et al., 2018). Em outro estudo com pacientes com DII, em tratamento com infliximabe, pacientes obesos apresentaram 3 a 9 vezes maior chance de agudização da doença e de necessidade de otimização da terapia, quando comparados com pacientes eutróficos (Harper; Sinanan; Zisman, 2013). No entanto, análises secundárias em ensaio clínico com pacientes com RCU, em uso de infliximabe, não demonstrou associação entre obesidade e pior resposta endoscópica ao tratamento (Singh et al., 2018). Assim como em um estudo semelhante com 254 pacientes com DII, em uso de ustekinumabe, também não foi observada diferença estatisticamente significante entre pacientes obesos e eutróficos, quanto a remissão endoscópica da doença a longo prazo (Wong et al., 2021).

1.13 OBESIDADE E MANEJO MEDICAMENTOSO EM OUTRAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS

Embora os dados ainda sejam limitados em relação as DIIs, há estudos mais robustos com observações similares em relação a outras doenças imunomediadas tratadas com terapia biológica. Por exemplo, um estudo de coorte prospectiva, com 89 pacientes com artrite reumatoide em tratamento com infliximabe, evidenciou menor taxa de resposta clínica nos pacientes obesos, quando comparado aos não obesos (Klaasen et al., 2011). Da mesma maneira, em 557 paciente com artrite psoriática, sendo 35% obesos, a probabilidade de alcançar atividade mínima da doença foi menor nos pacientes obesos, quando comparados aos pacientes com sobrepeso ou eutróficos (Eder et al., 2015). Em uma grande revisão sistemática, incluindo 54 estudos de coorte, com 19.372 pacientes com doenças autoimunes, tratados com anti-TNF α , sendo 23% da população de obesos, foi observado que pacientes com obesidade tinha uma chance 60% maior de falha à terapia biológica – cada 1 kg/m² de aumento no IMC estava associada a 6,5% de aumento na chance de falha ao tratamento (Singh et al., 2018).

1.14 PERDA DE PESO INTENCIONAL E EFETIVIDADE DA TERAPIA BIOLÓGICA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS

Como a obesidade parece reduzir a efetividade da terapia biológica, foram realizadas pesquisas para estudar se a perda de peso intencional pode melhorar a eficácia do tratamento. Nesse contexto, ainda há poucos trabalhos relacionados com a DII, sendo a maioria dos estudos com pacientes com outras doenças inflamatórias imunomediadas. Uma meta-análise de pacientes com sobrepeso ou obesidade e psoríase demonstrou que os pacientes que receberam intervenções para perda de peso, não medicamentosa (dieta e atividade física), apresentaram quase 3 vezes mais probabilidade de alcançar uma melhora clínica significativa, em comparação com o tratamento padrão. A partir de 5% de perda de peso, em relação ao peso basal, já foi suficiente para impactar positivamente nos resultados clínicos (Upala; Sanguankeo, 2015). Um estudo randomizado de 6 meses com 126 pacientes com artrite psoriática iniciando terapia com antagonistas do TNF α evidenciou que os pacientes randomizados para dieta hipocalórica apresentaram maior redução na dor e inflamação e foram significativamente mais propensos a alcançar remissão, quando comparados com os pacientes randomizados para o grupo da dieta livre (Di Minnoet al., 2014). Se os pacientes com DII e obesidade que sofrerem uma perda de peso intencional também se beneficiarão dos mesmos resultados, ainda é uma especulação (Bassi; Singh, 2022).

1.15 PERDA DE PESO INTENCIONAL MEDICAMENTOSA E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS

Embora as evidências diretas sobre os benefícios da perda de peso em pacientes com DII e obesos ainda sejam limitadas, estudos em outras doenças inflamatórias autoimunes já demonstram que mesmo uma perda ponderal de 5% do peso basal pode levar a melhores resultados no tratamento e na evolução da doença. No entanto, as intervenções dietéticas e no estilo de vida são desafiadoras, especialmente nos pacientes com DII ou outras doenças imunomediadas em atividade. Assim, os medicamentos para perda de peso podem oferecer uma alternativa mais eficaz, levando a uma perda de peso significativa em uma proporção maior de pacientes (Khera et al., 2016). Orlistat, um inibidor da lipase gástrica e pancreática, reduz a absorção de triglicerídeos e ácidos graxos livres, pode não ser adequado para pacientes com DII, especialmente aqueles com DC de intestino delgado, sobretudo com doença em atividade, que podem já apresentar uma síndrome desabsortiva crônica (Leblanc et al., 2018). Já drogas

como naltrexona-bupropiona e fentermina-topiramato são medicamentos de ação no sistema nervoso central, que atuam na redução do apetite e no aumento da saciedade, que demonstraram eficácia na perda de peso e podem ter propriedades anti-inflamatórias. Dois pequenos ensaios sugeriram que baixa dose de naltrexona pode induzir a resposta clínica e endoscópica de pacientes com DC, sem esclarecer se o efeito benéfico é proveniente diretamente da droga ou devido a perda de peso (Leblanc et al., 2018; Parker et al., 2018). Alguns trabalhos têm sugerido que a bupropiona pode reduzir a inflamação sistêmica relacionada a DII pela propriedade de redução de TNF α ; a medicação também tem demonstrado benefícios na redução da fadiga e no auxílio na cessação do tabagismo (Leblanc et al., 2018; Kane, et al., 2003; Brustolim et al., 2006), outro importante fator de risco de pior prognóstico da evolução da DC. Assim, a escolha do medicamento para perda de peso deve ser individualizada, considerando o histórico médico do paciente, as interações medicamentosas potenciais e os efeitos colaterais, sendo crucial o acompanhamento regular do paciente para monitorização da perda de peso, atividade da doença e avaliação de efeitos adversos (Singh; Picardo; Seow, 2020). Ainda assim, pesquisas adicionais são necessárias para confirmar a eficácia e segurança a longo prazo dos medicamentos para perda de peso como terapia adjuvante em pacientes com DII.

1.16 CIRURGIA BARIÁTRICA E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS IMUNOMEDIADAS

A cirurgia bariátrica é um procedimento cirúrgico usado para perda de peso em indivíduos com obesidade mórbida. Embora não seja uma indicação primária para pacientes com DII, a cirurgia bariátrica tem sido considerada como uma opção para pacientes obesos com DII em casos selecionados (Khera et al., 2016). Séries de casos sugerem que a cirurgia bariátrica pode levar à melhora da atividade da doença em pacientes com DII obesos mórbidos após a perda de peso (Khera et al., 2016; Garg et al., 2020). Um estudo de caso-controle envolvendo 88 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica (73 gastrectomias pela técnica de *Sleeve*), demonstrou que pacientes com DII obesos submetidos à cirurgia bariátrica não apresentaram aumento no risco de complicações perioperatórias, deficiências nutricionais pós-operatórias ou menor efetividade na perda de peso em comparação com pacientes obesos sem DII (Garg et al., 2020). No entanto, as consequências a longo prazo dos procedimentos bariátricos, que são majoritariamente restritivos e disabsortivos, são pouco compreendidas em pacientes com DII. Os procedimentos bariátricos podem levar a deficiências nutricionais, o que pode ser

particularmente preocupante para pacientes com DII, que já podem ter deficiências de absorção de nutrientes.

1.17 OBESIDADE E CIRURGIA RELACIONADA A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A obesidade é um fator de risco bem estabelecido para complicações cirúrgicas em geral, e essa associação também se aplica a pacientes com DII submetidos à cirurgia (Adolph et al., 2024; Kiran et al., 2008). No obeso, o tecido adiposo visceral aumenta a inflamação sistêmica, o que pode prejudicar a cicatrização das feridas e potencializar os riscos de infecções (Bassi; Singh, 2022). A obesidade também estar associada a complicações tromboembólicas, aumento do tempo de internação hospitalar e necessidade de reabilitação (Adolph et al., 2024; Kiran et al., 2008). A obesidade também cria desafios técnicos nas operações de pacientes com DII, particularmente naqueles que requerem exposição pélvica, construção de estomas e confecção de bolsas ileais (Kiran et al., 2008). Este grau de complexidade resulta em aumento na taxa de conversões de cirurgias laparoscópicas para abertas, bem como aumento do tempo cirúrgico (Adolph et al., 2024; Mckenna et al., 2017). É crucial otimizar o estado de saúde dos pacientes obesos com DII antes da cirurgia, abordando fatores modificáveis, como perda de peso, cessação do tabagismo e controle glicêmico. A perda de massa muscular e a função muscular prejudicada na obesidade sarcopênica contribuem para um pior prognóstico cirúrgico (Kurnool et al., 2018).

1.18 OBESIDADE E QUALIDADE DE VIDA NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Vários estudos também sugerem que a obesidade impacta negativamente na qualidade de vida e nos custos financeiros do paciente com DII. Pacientes obesos com DII têm maior taxa de ansiedade, depressão, fadiga e dor, além da redução do convívio social, mesmo após o ajuste da atividade da doença (Jain et al., 2019).

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Diante do exposto, já foram realizados estudos epidemiológicos que estabeleceram o aumento paralelo da prevalência das DIIs e das desordens metabólicas; estudos experimentais já evidenciaram que a ocidentalização da dieta está potencializando os distúrbios metabólicos e as doenças inflamatórias intestinais; e estudos clínicos que demonstraram a associação entre desordens metabólicas, obesidade, risco de desenvolvimento de DII e um possível pior prognóstico da doença, isto é, a obesidade pode estar associada a um curso mais grave da DII, maior risco de complicações e pior resposta à terapia biológica.

No presente não existem estudos em nosso meio avaliando o impacto da obesidade no fenótipo e curso clínico da DII no longo prazo, particularmente se a obesidade impacta no manejo do paciente, na resposta ao tratamento, bem como na maior ocorrência de complicações relacionadas a DII e necessidade de ressecções intestinais.

3 OBJETIVOS

O objetivo primário do estudo é a avaliação do impacto da obesidade no curso clínico da DII em uma coorte de pacientes acompanhados em um centro de referência em DII. Como objetivo secundário analisamos características sociodemográficas e clínicas da população do estudo.

4 METODOLOGIA

4.1 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 5.889.145 (conforme consta no **apêndice A**). Os pacientes foram dispensados da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), pois trata-se de pesquisa retrospectiva que utiliza dados secundários, provenientes de prontuário de pacientes acompanhados no Centro de DII do HU-UFJF.

4.2 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de estudo de coorte observacional longitudinal retrospectivo, que incluiu pacientes de ambos os sexos e de qualquer etnia, 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 agosto de 2023. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos ou maiores de 80 anos, gestantes ou lactantes durante o período analisado, desnutridos, definidos com IMC $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, e aqueles com registros incompletos no prontuário.

O diagnóstico de DII foi estabelecido por critérios clínicos, endoscópicos/histológicos e/ou de imagem. Foram extraídos, a partir dos prontuários eletrônicos e físicos, os seguintes dados: características sociodemográficas e clínicas (idade, sexo, etnia, altura, peso atual, IMC, tabagismo corrente, doenças crônicas associadas – hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, síndrome metabólica, esteatose hepática vista em ultrassonografia) e características relacionadas à DII (tipo de DII, fenótipo e localização da doença, idade ao diagnóstico e duração da doença até a inclusão no estudo, tratamento atual e prévio, atividade da doença, presença de manifestações extraintestinais, história prévia de cirurgia relacionada à DII e suas possíveis complicações, história de infecções oportunistas ou de internações por complicações da DII). Para cada paciente do estudo em uso de terapia biológica, avaliamos a falha no tratamento e a necessidade de troca da medicação a partir do ano de 2019 até a finalização do estudo, assim como a necessidade de internação por compilação da DII, a apresentação de infecções oportunistas e a necessidade de abordagem cirúrgica para DII e possíveis complicações, entre os anos de 2019 e 2023.

Quanto ao tipo de DII, dividimos em DC ou RCU e quanto ao fenótipo e localização da doença, utilizamos a classificação de Montreal (Satsangi et al, 2006). Para DC, classificamos em inflamatória (B1), estenosante (B2) ou penetrante/ fistulizante (B3), com ou sem envolvimento perianal. Quanto à localização da doença, dividimos em: ileal (L1), colônica (L2), ileocolônica (L3) e trato gastrointestinal superior (L4) para DC. Para RCU, classificamos em proctite (E1), colite esquerda (E2) ou pancolite (E3).

Para análise de atividade clínica da DC, utilizamos o índice de Harvey-Bradshaw (HBI) (Harvey; Bradshaw, 1980) e para RCU, utilizamos a classificação de Mayo total ou parcial (Rutgeertset al., 2005). O HBI avalia critérios como bem-estar geral do paciente, dor abdominal, presença de massa abdominal, número de evacuações líquidas por dia e associação de complicações articulares, oftalmológicas, cutâneas ou perianais (Harvey; Bradshaw, 1980). O

escore de Mayo total avalia características clínicas como frequência de evacuações, presença de sangramento retal e avaliação da atividade da doença pelo médico, além de características endoscópicas, como eritema, perda do padrão vascular, friabilidade, erosões, sangramento espontâneo ou ulcerações. Quando colonoscopia não disponível, utilizamos a classificação de Mayo parcial que não inclui dados endoscópicos (Rutgeerts et al., 2005). Para avaliação da atividade da doença, analisamos retrospectivamente os registros eletrônicos de cada paciente durante suas consultas ambulatoriais ou hospitalizações entre os anos de 2019 e 2023. A presença de atividade da doença em qualquer período analisado durante determinado ano foi considerada como o paciente tendo apresentado atividade de doença naquele ano, independente de outras avaliações naquele mesmo período.

Definimos, para DC, como atividade de doença HBI ≥ 5 ; e para RCU, quando classificado pelo Mayo total, foi considerada atividade de doença quando Mayo total ≥ 3 , e quando analisado pelo Mayo parcial, atividade com Mayo parcial ≥ 2 .

Para a definição de obesidade, foram utilizados critérios da OMS, que se baseiam no IMC, calculado utilizando a altura e o peso do indivíduo ($IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$). Para o diagnóstico de obesidade, definiu-se IMC maior ou igual a 30 kg/m^2 , sendo que a faixa de peso normal (eutrofismo) variou entre $18,5$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$. Os indivíduos que possuíam IMC entre 25 e $29,9 \text{ kg/m}^2$ foram classificados com sobre peso (NG et al., 2014).

Os dados foram compilados em questionário previamente estabelecido (**anexo A**) e, posteriormente, anexados em tabela de banco de dados.

4.3 ANÁLISE DE DADOS

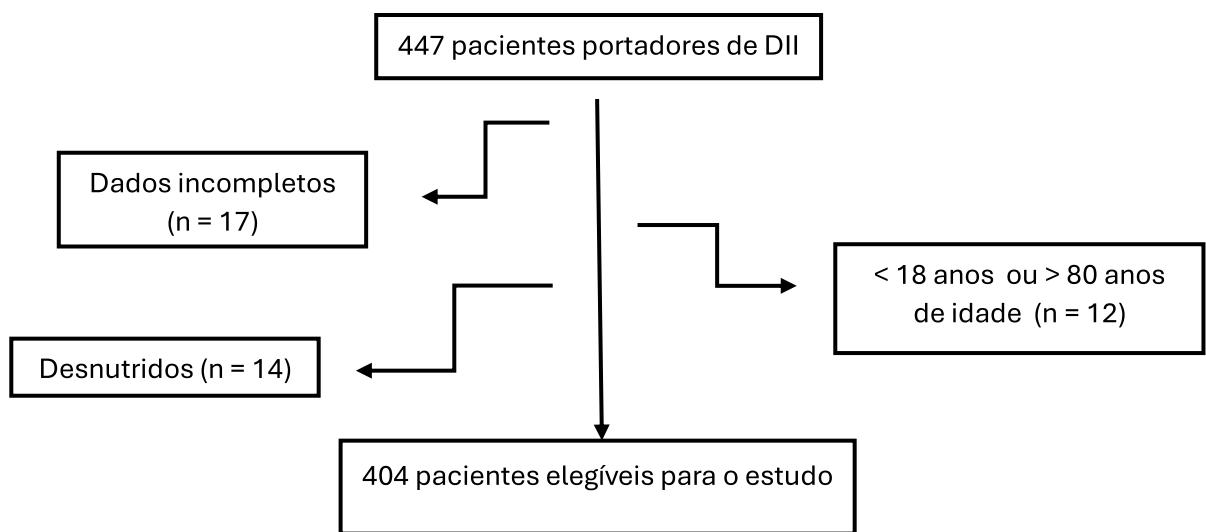
Para análise dos dados, comparamos a evolução da doença entre pacientes obesos e não obesos, isto é, aqueles com sobre peso ou eutróficos. As variáveis contínuas foram descritas como média, mediana e desvio-padrão e as variáveis categóricas como frequência e percentual. A comparação entre variáveis contínuas 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. Para todos os testes adotamos o nível de significância de 5%, utilizando os testes t de Student, Qui-Quadrado ou exato de Fisher. As análises inferenciais e de modelagem foram realizadas utilizando o aplicativo Jamovi versão 2.3.

5 RESULTADOS

5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram avaliados 447 pacientes, dos quais 43 foram excluídos (figura 5). Dos 404 pacientes incluídos, a maioria era do sexo feminino (61,1%) e da raça branca (77,5%), com idade média de $50,09 \pm 13,64$ anos. A média de IMC da população estudada foi de $27,56 \pm 5,4$ kg/m², sendo 28,2% classificados como obesos (gráfico 2). Comorbidades como HAS, DM e dislipidemia foram observadas em 165 (40,8%), 74 (18,3%), 97 (24,0%) e 80 (19,8%) pacientes, respectivamente (gráfico 3). Tabagismo ativo foi evidenciado em 33% dos pacientes.

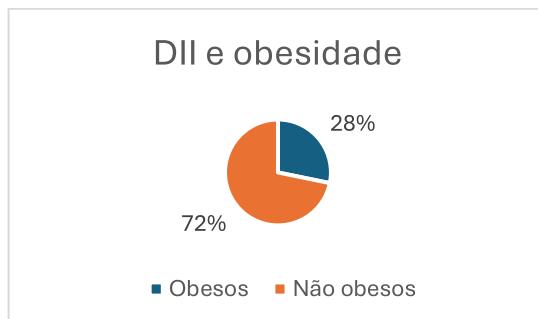
Figura 5 - Lista de participantes elegíveis para o estudo



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

*DII: Doença Inflamatória Intestinal

Gráfico 2 - Prevalência de obesidade no coorte de pacientes com DII

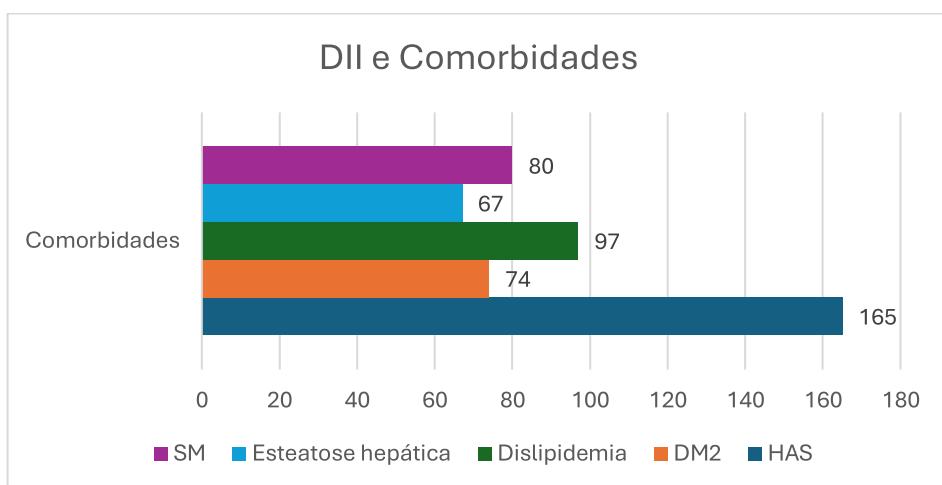




Fonte: Elaborado pela autora (2024).

*DII: doença inflamatória intestinal. DC: doença de Crohn. RCU: retocolite ulcerativa.

Gráfico 3 -Prevalência de comorbidades no coorte de pacientes com DII



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

*DII: doença inflamatória intestinal. SM: síndrome metabólica. DM2: diabetes mellitus tipo 2.

HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Em relação à DII, a média de idade ao diagnóstico foi de $37,79 \pm 13,44$ anos e média de duração da doença de $12,50 \pm 8,3$ anos. A maioria dos pacientes apresentava DC (68,3%) com acometimento ileocolônico (51,4%) e fenótipo inflamatório (42,4%). A presença de doença perianal foi observada em 26,8% dos portadores de DC. Dos 128 pacientes com RCU, pancolite foi encontrada na maioria dos casos (51,6%). As características sociodemográficas e clínicas da população estudada estão descritas detalhadamente na **tabela 2**.

Tabela 2 - Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com DII obesos e não-obesos

	Total (n=404)	Não obesos (n=290)	Obesos (n=114)	p
Gênero				0,001
Mulheres n (%)	247 (61,1)	163 (56,2)	84 (73,7)	
Homens n (%)	157 (38,9)	127 (43,8)	30 (26,3)	
Brancos n (%)	313 (77,5)	235 (81,0)	78 (68,4)	0,006
IMC (kg/m ²) média ± dp	27,56 ± 5,4			0,841
Tabagismo n (%)	136 (33,7)	90 (31,0)	46 (40,4)	0,075
Idade (anos) média ± dp	50,09 ± 13,64	49,58 ± 14,21	51,38 ± 12,02	0,232
Idade ao diagnóstico (anos) média ± dp	37,79 ± 13,44	37,26 ± 13,58	39,14 ± 13,02	0,207
Duração da DII (anos) média ± dp	12,50 ± 8,3	12,52 ± 8,44	12,44 ± 7,98	0,931
Tipo de DII n (%)				0,977
DC	276 (68,3)	198 (68,3)	78 (68,4)	
RCU	128 (31,7)	92 (31,7)	36 (31,6)	
Localização da DC n (%)	276	198	78	0,022
L1	72 (26,1)	57 (28,8)	15 (19,2)	
L2	51 (18,5)	31 (15,7)	20 (25,6)	
L3	142 (51,4)	99 (50,0)	43 (55,1)	
L4	11 (4,0)	11 (5,6)	0 (0,0)	
Fenótipo da DC n (%)	276	198	78	0,030
B1	117 (42,4)	78 (39,4)	39 (50,0)	
B2	101 (36,6)	82 (41,4)	19 (24,4)	
B3	58 (21,0)	38 (19,2)	20 (25,6)	
DCperianal n (%)	74 (26,8)	56 (28,3)	18 (23,1)	0,379
Localização da RCU n (%)	128	92	36	0,161
Colite Esq. / proctite	62 (48,4)	41 (44,6)	21 (58,3)	
Pancolite	66 (51,6)	51 (55,4)	15 (41,7)	
MEIn (%)	113 (28,0)	80 (27,6)	33 (28,9)	0,784

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

*IMC: índice de massa corporal. DII: Doença Inflamatória Intestinal. dp: desvio-padrão. 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. Colite Esq: colite esquerda. MEI: manifestação extraintestinal.

5.2 EVOLUÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO DURANTE OS ANOS DE 2019 A 2023

5.2.1 Tratamento instituído e evolução

A terapia biológica foi empregada na maioria dos pacientes (58,4%), sendo que houve falha da terapia em 56,8% desses pacientes durante o período analisado. Durante o mesmo período, 36 pacientes (8,9%) necessitaram tratamento cirúrgico em decorrência de complicações abdominais relacionadas à DII, 9 deles evoluindo com complicações pós-operatórias cirúrgicas. Além disso, 23 (5,7%) pacientes apresentaram infecção grave ou oportunista. A Tabela 3 demonstra o tratamento utilizado e a evolução da DII de acordo com a presença ou não de obesidade. Não observamos diferença estatisticamente significante nos diversos desfechos analisados, exceto no uso de biológicos mais frequente em pacientes com DC não obesos ($P=0,028$).

Tabela 3 - Tratamento e evolução dos pacientes com DII, obesos e não obesos, durante os anos de 2019 a 2023

	Total (n=404)	Não obesos (n=290)	Obesos (n=114)	p
Uso de biológico (%)	236 (58,4)	177 (61,0)	59 (51,8)	0,089
DC n (%)	193 (69,9)	146 (73,7)	47 (60,3)	0,028
RCU (%)	43 (33,6)	31 (33,7)	12 (33,3)	0,969
Falha do biológico n (%) ⁺	138 (56,8)	99 (54,4)	39 (63,9)	0,193
DC n (%)	115 (57,8)	82 (54,7)	33 (67,3)	0,119
RCU (%)	23 (52,3)	17 (53,1)	6 (50,0)	0,853
Cirurgia n (%) ⁺⁺	36 (9,0)	27 (9,3)	9 (7,9)	0,646
DC n (%)	31 (11,3)			
RCU (%)	5 (3,9)			

Complicação cirúrgica n (%)	9 (25,0)	6 (22,2)	3 (33,3)	0,730
DC n (%)	8 (25,8)			0,180
RCU (%)	1 (20,0)			
Infecção grave ou oportunista n (%)	23 (5,7)	18 (6,2)	5 (4,4)	0,477
Internações (n) média ± dp	0,33 ± 0,69	0,31 ± 0,65	0,35 ± 0,80	0,551

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

*dp: desvio-padrão

⁺Falha do biológico inclui necessidade de otimização da dose da medicação ou troca da classe do biológico.

⁺⁺Cirurgia inclui abordagens para tratamento das DII, excluindo as cirurgias perianais.

5.2.2 Atividade da doença

Em relação à atividade da doença, analisamos cada paciente anualmente entre o período de 2019 e 2023 e calculamos a atividade de doença naquele período (**tabela 4**). A seguir, calculamos o número de anos com atividade de doença e comparamos os resultados entre os pacientes obesos e não-obesos, separadamente para os grupos com DC e RCU, e no total envolvendo as duas doenças (**tabela 5**). Houve uma tendência para maior número de anos com atividade da doença em pacientes obesos com DC ($P=0,062$).

Tabela 4 - Cálculo anual da atividade de doença para pacientes com DC e RCU, com dados suficientemente registrados, durante os anos de 2019 a 2023

	2019	2020	2021	2022	2023
DC n (%)	73 (34,8)	50 (25,8)	76 (35,3)	76 (33,2)	80 (32,8)
RCU n (%)	25 (22,3)	43 (44,8)	43 (46,7)	40 (42,1)	36 (32,1)

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

*DC: doença de Crohn. RCU: retocoliteulcerativa.

Tabela 5 - Cálculo da média de anos com atividade de doença para pacientes com DC e RCU, com dados suficientemente registrados, durante os anos de 2019 a 2023

	Total	Não obesos	Obesos	P
DC (anos) média ± dp	1,29 ± 1,57	1,16 ± 1,43	1,60 ± 1,86	0,062
RCU (anos) média ± dp	1,47 ± 1,36	1,51 ± 1,49	1,36 ± 1,12	0,578
Total (anos) média ± dp	1,34 ± 1,51	1,27 ± 1,44	1,53 ± 1,66	0,148

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

*DC: doença de Crohn. RCU: retocolite ulcerativa.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou maior prevalência de mulheres com DII no geral e, quando analisado o gênero entre os grupos estudados, a obesidade foi mais prevalente entre as mulheres do que entre os homens com significância estatística. De fato, no Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS/2019) apontam que a maior prevalência de obesidade é reportada na população do gênero feminino – 30,2% das mulheres versus 22,8% dos homens. Além disso, em relação a raça, a população do estudo teve alta prevalência de brancos, tanto no grupo com DC, quanto no grupo com RCU, também com significância estatística ($P=0,006$), corroborando com os achados na literatura (Hamirani et al., 2014; Kaplan; Windsor, 2021).

Habitualmente, a DII estava associada a desnutrição e a pacientes com baixo peso. No entanto, estudos recentes (Rozich; Holmer; Singh, 2020; Adolph et al., 2024) têm demonstrado taxas crescentes de sobre peso e obesidade nesta população com DII, semelhante à população geral, coincidindo com o que encontramos na população do presente estudo - a obesidade esteve presente em 28,8% da população estudada. Dado consistente com o encontrado na literatura – segundo a ABESO (Associação Brasileira para o Estudo de Obesidade e Síndrome Metabólica), em 2019, uma em cada 4 pessoas de 18 anos ou mais de idade no Brasil estava obesa, equivalente a 41 milhões de pessoas. Eram 29,5% das mulheres e 21,8% dos homens.

Em relação ao tipo de DII, em nossa série, a maioria dos pacientes apresentava DC (68,3%). Porém, a obesidade estava presente em percentuais semelhantes entre os pacientes com DC e com RCU, 28,26% e 28,12%, respectivamente. Tendência contrária à observada na maioria dos estudos encontrados na literatura, como em uma coorte realizada na Coreia do Sul que investigou a relação entre a circunferência da cintura-quadril e o risco de DII em mais de 10 milhões de participantes acompanhados durante 9,3 anos, e demonstrou que a DC estava associada ao grau de obesidade abdominal (Yarur et al., 2023). Essa tendência já tinha sido

evidenciada há mais de uma década, como demonstrada em uma metanálise de estudos de coorte, incluindo mais de 600.000 participantes, que encontrou forte associação entre o IMC e o risco de DC (Moran et al., 2013).

Analisando os pacientes com DC dessa casuística, observamos uma maior prevalência do fenótipo inflamatório no grupo de obesos, com significância estatística. Achado coincidente com o que encontramos na literatura, explicado pelasíntese de citocinas pró-inflamatórias como TNF α , interleucinase outras adipocitocinas produzidas pelo tecido adiposo, particularmente, pela gordura visceral, presente nos pacientes obesos com DII(Bassi; Singh, 2022). Em relação a localização da doença, nessa casuística foi observada preponderância e acometimento do segmento ileocecal, nos pacientes obesos, com significância estatística. Além disso, não observamos diferença estatística em relação a presença de manifestação perianal nesses pacientes. Esses dados não condizem com a maioria dos resultados encontrados na literatura, que relatam associação entre obesidade e presença de doença perianal nos pacientes com DC, sendo que este grupo ainda apresentou maior propensão a desenvolver abscessos perianais e fistulas complexas (Rozich; Holmer; Singh, 2020; Adolph et al., 2024).

Em relação a RCU, não houve significância estatística quanto a localização da doença entre os pacientes obesos e não obesos. Também não houve significância estatística em relação a presença de MEIs entre ambos os grupos.

Existem algumas evidências na literatura que suportam que a obesidade está associada a um curso mais agressivo da DII, inclusive com manifestação perianal na DC enquanto outros estudos não reportaram este fato. Vários estudos de coorte em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas, como a DII, tratados com agentes biológicos, como os anti-TNF, têm sugerido que a obesidade está associada a pior resposta à terapia biológica (Sharma et al., 2015). No presente estudo, a maioria dos pacientes recebeu terapia biológica (58,4%). Desses, observamos falha terapêutica em 56,8% dos pacientes durante o período analisado, entre os anos de 2019 e 2023, sendo necessária a otimização da dose da droga ou troca de classe da terapia. Na análise geral, não observamos diferença estatística entre os grupos obesos e não obesos no que se refere a necessidade de terapia biológica ou falha ao tratamento. Porém, observando individualmente os pacientes com DC, verificamos que a necessidade de terapia biológica foi significantemente maior no grupo de pacientes não obesos do que no grupo de obesos ($P=0,028$). Por outro lado, a falha à terapia biológica foi mais comum no grupo de obesos, mas sem significância estatística. Tal evento é compatível com o relatado em alguns estudos, que sustentam que a obesidade não implica na maior necessidade de terapia biológica, porém, quando iniciada, está relacionada a piores resultados, implicando em mudanças de dose

ou troca e classe da medicação (Singh; Picardo; Seow, 2020; Johnson; Loftus, 2020). Na literatura ainda não há uma definição da associação entre obesidade e curso mais agressivo da DII com necessidade de terapia biológica ou falha da mesma. Por exemplo, a falha à terapia biológica pode estar relacionada a farmacocinética dos medicamentos com depuração mais rápida dos agentes biológicos nos pacientes obesos (Bassi; Singh, 2022; Bischoff et al., 2023) e a própria inflamação inerente à obesidade, potencializando a agressividade do curso da doença. A elevação dos níveis de TNF produzido pela gordura visceral dos pacientes obesos pode influenciar diretamente nos níveis mínimos efetivo dos agentes anti-TNF. Assim, pacientes obesos poderiam necessitar de doses mais elevadas da medicação (Bassi; Singh, 2022; Singh; Picardo; Seow, 2020). Outros estudos, ainda apontam que o impacto da obesidade na depuração do medicamento varia de acordo com o tipo de biológico. É maior com antagonistas do TNF, como infliximabe e adalimumabe, e pode ser menos pronunciado com vedolizumabe e ustekinumabe (Rosario et al., 2017). Mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente os mecanismos envolvidos nessa relação e para determinar se a perda de peso pode reduzir o risco de desenvolver DII ou melhorar o curso da doença em indivíduos obesos. Neste meio tempo, pode-se considerar que a relação entre obesidade e DII seja bidirecional. Assim, a obesidade aumentaria o risco de desenvolver DII e poderia agravar o prognóstico da doença, enquanto a DII poderia influenciar o desenvolvimento de doenças metabólicas, como a esteatose hepática (Oliveira et al., 2024). Assim, visando combater a pandemia de doenças metabólicas e DII é necessário adoção de atitudes para mudança no estilo de vida - adotar uma dieta mais saudável, rica em fibras e com menos alimentos processados, aumentar a atividade física, priorizar higiene do sono, dentre outras –, o qual é fundamental para melhorar a saúde da população com DII (Rozich; Holmer; Singh, 2020; Adolph et al., 2024).

Em relação a atividade da doença durante o acompanhamento, nós notamos que em pacientes com DC houve uma tendência a maior atividade da doença (média de anos em atividade de doença) no grupo de obesos comparado ao grupo de não obesos ($P=0,062$). Esta tendência já tinha sido relatada há mais de uma década em estudos com pacientes com DII em tratamento com infliximabe, que evidenciaram que pacientes obesos apresentaram 3 a 9 vezes maior chance de agudização da doença e de necessidade de otimização da terapia, quando comparados com pacientes eutróficos (Harper; Sinanan; Zisman, 2013). Esta questão tem sido extrapolada para outras doenças autoimunes que necessitam de terapia biológica, como publicado em uma grande revisão sistemática, incluindo 54 estudos de coorte, com 19.372 pacientes com doenças autoimunes, tratados com anti-TNF α , sendo que em 23% da população de obesos, foi observado uma chance 60% maior de falha à terapia biológica comparado ao

grupo de não obesos – cada 1 kg/m² de aumento no IMC estava associada a 6,5% de aumento na chance de falha ao tratamento (Singh et al., 2018). Ainda assim, esses achados não são unâimes na literatura – em um ensaio clínico com 254 pacientes com DII, em uso de ustekinumabe, não foi observada diferença estatisticamente significante entre pacientes obesos e eutróficos, quanto a remissão endoscópica da doença no longo prazo (Wong et al., 2021).

Em nossa casuística, não foi observada significância estatística em relação aos anos em atividade de doença em pacientes com RCU, entre ambos os grupos, obesos e não obesos. Porém, na literatura encontramos estudos conflitantes em relação a obesidade e a evolução da RCU - em um estudo de coorte, com 160 pacientes em terapia biológica para tratamento de RCU, demonstrou que para cada unidade de aumento do IMC foi associada um aumento de 4% do risco de falha à terapia, 8% de aumento do risco de necessidade de tratamento cirúrgico ou hospitalização relacionada à DII e redução em 6% da chance de alcance da remissão endoscópica da doença (Kurnoolet al., 2018). No entanto, análises secundárias em ensaio clínico com pacientes com RCU, em uso de infliximabe, não demonstraram associação entre obesidade e pior resposta endoscópica ao tratamento (Singh et al., 2018).

Não observamos diferença estatística em relação a necessidade de tratamento cirúrgico devido a complicações abdominais da DII entre os grupos obesos e não obesos. Mas é evidente que quando submetidos a cirurgias abdominais as complicações cirúrgicas são mais preponderantes no grupo de obesos (Adolph et al., 2024; Kiran et al., 2008; Bassi; Singh, 2022). É admissível que pelo número pequeno de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico nessa casuística, sendo a maioria com DC, possa ter havido viés nesta análise estatística ou erro tipo II.

No presente estudo, também não notamos diferença estatística entre os grupos obesos e não obesos no que se refere a ocorrência de infecções graves ou oportunistas ao longo do seguimento e nem de internações hospitalares relacionadas a DII, tanto nos pacientes com DC, quanto nos pacientes com RCU. É possível que o controle da atividade inflamatória das DII com o uso de biológicos em ambos os grupos tenha contribuído para a similaridade na ocorrência de infecções graves ou oportunistas entre estas populações, bem como na taxa de hospitalização. De fato, é bem conhecido que a atividade da DII e o uso frequente de esteroides neste contexto, são determinantes principais do risco de infecções nestes pacientes. (Kucharzik et al., 2021).

Uma das limitações do nosso estudo foi a avaliação pontual de obesidade dos pacientes, não sendo possível determinar o momento do início do quadro de obesidade, tampouco a

variação do peso desses pacientes ao longo do tempo. Ainda em relação a obesidade, outra limitação foi a determinação de obesidade apenas através da definição do IMC, sem identificação da presença ou não de obesidade visceral. Além disso, por se tratar de um estudo retrospectivo, lidamos com viés de registro de dados em prontuários eletrônicos e físicos. Outra limitação se refere ao viés de seleção, uma vez que nosso estudo foi realizado em um hospital terciário, HU-UFJF, com serviço de referência em DII, sendo incluídos pacientes com perfil mais grave das doenças, o que não deve refletir o cenário global, limitando a validação externa do estudo.

7 CONCLUSÃO

Pacientes com DII e obesidade eram predominantemente mulheres. Aqueles com DC apresentaram fenótipo majoritariamente inflamatório. No entanto, não identificamos diferença estatisticamente significante no curso evolutivo tanto da DC, quanto da RCU, apesar de observar uma tendência a maior atividade de doença ao longo do seguimento nos pacientes com DC, sugerindo que a obesidade pode ser um fator desfavorável para o controle da DC. A mesma tendência não foi observada entre os pacientes com RCU.

Estudos adicionais, preferencialmente prospectivos e controlados, são necessários para melhor determinar o impacto da obesidade no curso da RCU e DC.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, D. W.; GURWARA, S.; SILVER, H. J; HORST, S. N.; BEAULIEU, D. B.; SCHWARTZ, D. A.; SEIDNER, D. L. Sarcopenia is common in overweight patients with inflammatory bowel disease and may predict need for surgery. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 23, n. 7, p. 1182-1186, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28410342/>. Acesso em: 09 jun 2025.
- ADOLPH, T.E.; MEYER, M., JUKIC, A., TILG, H.. Heavy arch: from inflammatory bowel diseases to metabolic disorders. **Gut**. v. 73, n. 8, p. 1376-1387, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38777571/>. Acesso em 09 jun 2025.
- ARVANITAKIS, K.; KOUFAKIS, T.; POPOVIC, D.; MALTESE, G.; MUSTAFA, O.; DOUMAS, M.; GIOULEME, O.; KOTSA, K., GERMANIDIS, G. GLP-1 receptor agonists in obese patients with inflammatory bowel disease: from molecular mechanisms to clinical considerations and practical recommendations for safe and effective use. **CurrObesRep**. v. 12, n. 2, p. 61-74, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37081371/>. Acessoem: 09 jun. 2025.
- BASSI, M.; SINGH, S. Impact of obesity on response to biologic therapies in patients with inflammatory bowel diseases. **BioDrug**. v. 36, n. 2, p. 197-203, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320515/>. Acesso em: 09 jun. 2025.
- BISCHOFF, S. C. et al. Practical guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases – Joint ESPEN/UEG guideline. **ClinicalNutrition**. v. 42, n. 6, p. 987-1024, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37146466/>. Acessoem: 09 jun. 2025.
- BLAIN, A.; CATTAN, S.; BEAUGERIE, L.; CARBONNEL, F.; GENDRE, J. P.; COSNES, J. Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. **ClinicalNutrition**. v. 21, n. 1, p. 51-57, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11884013/>. Acessoem: 13 jun. 2025.
- BRUSTOLIM, D.; SANTOS, R. R.; KAST, R. E.; ALTSCHULER, E. L.; SOARES, M. B. P. A new chapter opens in anti-inflammatory treatments: the antidepressant bupropion lowers production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in mice. **InternationalImmunopharmacology**. v. 6, n. 6, p. 903-907, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16644475/>. Acessoem: 09 jun. 2025.
- CHEN, J.; DAN, L.; TU, X.; SUN Y.; DENG, M.; CHEN, X.; HESKETH , T.; LI, X.. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver function markers are associated with Crohn's disease but not Ulcerative Colitis: a prospective cohort study. **HepatologyInternational**. v. 17, n. 1, p. 202-214, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36194337/>. Acessoem: 09 jun. 2025.
- CUSI, K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: Pathophysiology and clinical implications. **Gastroenterology**. v. 142, n. 4, p. 711-725, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22326434/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

DEPRÉS, B. J. et al. ATVB In Focus Metabolic Syndrome and Atherosclerosis Regulation of Macrophage Functions by PPAR- α , PPAR- γ , and LXR α s in Mice and Men. **Arteroscler Thromb Vasc Biol**, v. 27, 2007.

DI MINNO, M. N. D.; PELUSO, R.; IERVOLINO, S.; RUSSOLILLO, A.; LUPOLI, R.; SCARPA, R.; GROUP, C. S. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. **Annals of the Rheumatic Diseases**. v. 73, n. 6, p. 1157-62, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771989/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

DIN, H. et al. Disease characteristics and severity in patients with inflammatory bowel disease with coexistent diabetes mellitus. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 26, n. 9, p. 1436-1442, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31944255/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

DING, N. S. et al. The body composition profile is associated with response to anti-TNF therapy in Crohn's disease and may offer an alternative dosing paradigm. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. v. 46, n. 9, p. 883-891, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881017/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

DONINI, L. M. et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: espen and easo consensus statement. **Obesity Facts**. v. 15, n. 3, p. 321-335, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35196654/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

DOTAN, I. et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 20, n. 12, p. 2247-59, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25358062/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

EDER, L.; THAVANESWARAN, A.; CHANDRAN, V.; COOK, R. J.; GLADMAN, D. D. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**. v. 74, n. 5, p. 813-7, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24431392/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

Errors in Tables and Reference Citations. **JAMA**. v. 316, n. 9, 2016. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2547730>. Acesso em: 09 jun. 2025.

FRANCIS, K. L. et al. Diabetes exacerbates inflammatory bowel disease in mice with diet-induced obesity. **World Journal of Gastroenterology**. v. 29, n. 33, p. 4991-5004, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37731997/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

FU, C. E. et al. The prognostic value of including non-alcoholic fatty liver disease in the definition of metabolic syndrome. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. v. 57, n. 9, p. 979-987, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36710531/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

GARG, R. et al. Safety and efficacy of bariatric surgery in inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Surgery**. v. 30, n. 10, p. 3872-3883, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32578179/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* v. 28, n. 4, p. 629-36, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18174459/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

HAMIRANI, S. Y. et al. Association between inflammatory markers and liver fat: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology.* v. 05, n. 10, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598995/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

HARPER, J. W.; SINANAN, M. N.; ZISMAN, T. L. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* v. 19, n. 10, p. 2118-24, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23863401/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

HARVEY, R. F.; BRADSHAW, J. M. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* v. 315, n. 8167, p. 514, 1980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102236/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

JAIN, A. et al. Impact of obesity on disease activity and patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) in inflammatory bowel diseases. *American Journal of Gastroenterology.* v. 114, n. 4, p. 630-639, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865012/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

JESS, T.; JENSEN, B. W.; ANDERSSON, M.; VILLUMSEN, M.; ALLIN, K. H. Inflammatory bowel diseases increase risk of type 2 diabetes in a nationwide cohort study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* v. 18, n. 4, p. 881-888, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31394285/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

JOHNSON, A. M.; LOFTUS, E. V. Impact of obesity on the management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology and Hepatology.* v. 16, n. 7, p. 350-359, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34035739/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

KANE, S. V.; ALTSCHULER, E. L.; KAST, R. E. Crohn's disease remission on bupropion. *Gastroenterology.* v. 124, n. 4, p. 1290, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14552325/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

KAPLAN, G. G.; WINDSOR, J. W. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* v. 18, n. 1, p. 56-66, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033392/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

KHALILI, H. et al. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases.* v. 21, n. 2, p. 361-8, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25563694/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

KHERA, R. et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* v. 315, n. 22, p. 2424-2434, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27299618/>. Acesso em: 16 jun. 2026.

KIRAN, R. P. et al. Complications and functional results after ileoanal pouch formation in obese patients. **Journal of Gastrointestinal Surgery**. v. 12, n. 4, p. 668-74, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18228111/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

KLAASEN, R.; WIJBRANDTS, C. A., GERLAG, D. M.; TAK, P. P. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**. v. 63, n. 2, p. 359-64, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21279992/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

KODALI, A. et al. Crohn's disease is a greater risk factor for nonalcoholic fatty liver disease compared to ulcerative colitis: a systematic review. **Cureus**. V. 15, n. 8, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37671212/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

KUCHARZIK, T. et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. **J Crohns Colitis**. v. 15, n. 6, p. 879-913, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730753/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

KURNOOL, S. et al. High body mass index is associated with increased risk of treatment failure and surgery in biologic-treated patients with ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**. v. 47, n. 11, p. 1472-1479, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29665045/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

LEBLANC, E. S. et al. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. v. 320, n. 11, p. 1172-1191, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326501/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

MARTÍNEZ-DOMÍNGUEZ, S. J. et al. Inflammatory bowel disease is an independent risk factor for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in lean individuals. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 30, n. 8, p. 1274-1283, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37607330/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

MCKENNA, N. P. et al. Obese patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis: short-and long-term surgical outcomes. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 23, n. 12, p. 2142-2146, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922254/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

MORAN, G. W.; DUBEAU, M. F.; KAPLAN, G. G.; PANACCIONE, R.; GHOSH, S. The increasing weight of Crohn's disease subjects in clinical trials: A hypothesis-generating time-trend analysis. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 19, n. 13, p. 2849-56, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23945182/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**. v. 384, n. 9945, p. 766-781, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24880830/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

NG, S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**. v. 390, n. 10114, p.

2769-2778, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050646/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

NIU, Y.; ZHANG, Q.; WEI, Y. Causal effects of inflammatory bowel disease on risk of type 2 diabetes: a two-sample multivariable Mendelian randomization study. **Acta Diabetologica**. v. 61, n. 6, p. 715-724, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38427067/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

OLIVEIRA, L. R. P. et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver diseaseprevalence and risk factors in inflammatory bowel disease in tertiary center. **RevAssocMed Bras.** v. 70, n. 6, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39045949/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

PARKER, C. E.; NGUYEN, T. M.; SEGAL, D.; MACDONAL, J. K.; CHANDE, N. Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, n. 4, 2018. Disponívelem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29607497/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

REENAERS, C. et al. Bariatric surgery in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study from the GETAID. **InflammatoryBowelDiseases**. v. 28, n. 8, p. 1198-1206, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34636895/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

RODEN, M.; SHULMAN, G. I. The integrative biology of type 2 diabetes. **Nature**. v. 576, n. 7785, p. 51-60, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802013/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

RODRIGUEZ-DUQUE, J. C. et al. Increased risk of MAFLD and liver fibrosis in inflammatory bowel disease independent of classic metabolic risk factors. **ClinicalGastroenterologyandHepatology**. v. 21, n. 2, p. 406-414, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35124272/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

ROSARIO, M. et al. A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 56, n. 11, p. 1287-1301, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28523450/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

ROZICH, J. J.; HOLMER, A.; SINGH, S. Effect of lifestyle factors on outcomes in patients with inflammatory bowel diseases. **American JournalofGastroenterology**. v. 115, n. 6, p. 832-840, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32224703/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

RUTGEERTS, P. et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 23, p. 2462-76, 2005. Disponívelem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16339095/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

SANTOS, C. E.; SCHRANK, Y.; KUPFER, R. Critical analysis of WHO, IDF and NCEP criteria for metabolic syndrome among patients with type 1 diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 9, p. 1096-102, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20126867/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

SATSANGI, J.; SILVERBERG, M. S.; VERMEIRE, S.; COLOMBEL, J. F. The montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. **Gut**

v. 55, n. 6, p. 749-53, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16698746/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

SHARMA, S. et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: results from a randomized, multicenter, phase-3 study. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 21, n. 4, p. 783-92, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25723614/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

SEHGAL, P. et al. Visceral adiposity independently predicts time to flare in inflammatory bowel disease but body mass index does not. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 30, n. 4, p. 594-601, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37307420/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

SINGH, S.; PROUDFOOT, J.; XU, R.; SANDBORN, W. J. Obesity and response to infliximab in patients with inflammatory bowel diseases: pooled analysis of individual participant data from clinical trials. **American Journal of Gastroenterology**. v. 113, n. 6, p. 883-889, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29867171/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

SINGH, S.; PICARDO, S.; SEOW, C. H. Management of inflammatory bowel diseases in special populations: obese, old, or obstetric. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v. 18, n. 6, p. 1367-1380, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712084/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

TILG, H.; ZMORA, N.; ADOLPH, T. E.; ELINAV, E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. **Nature Reviews Immunology**. v. 20, n. 1, p. 40-54, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388093/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

TSENG, C. H. Metformin use is associated with a lower risk of inflammatory bowel disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Journal of Crohn's and Colitis**. v. 15, n. 1, p. 64-73, 2021. Disponívelem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32604412/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

UPALA, S.; SANGUANKEO, A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**. v. 39, n. 8, p. 1197-202, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25920774/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

WEIDINGER, C. et al. Adipokines and their role in intestinal inflammation. **Frontiers in Immunology**. v. 9, 2018. Disponívelem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30369924/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

WONG, E. C. L.; MARSHALL, J. K.; REINISCH, W.; NARULA, N. Body mass index does not impact clinical efficacy of ustekinumab in crohn's disease: a post hoc analysis of the IM-UNITI trial. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 27, n. 6, p. 848-854, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32812022/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

YARUR, A. J. et al. Higher intra-abdominal visceral adipose tissue mass is associated with lower rates of clinical and endoscopic remission in patients with inflammatory bowel diseases initiating biologic therapy: results of the constellation study. **Gastroenterology**. v. 165, n. 4, p. 963-975, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37499955/>. Acessoem: 09 jun. 2025.

ZHU, Z. et al. Inflammatory bowel disease and risk of global cardiovascular diseases and type 2 diabetes. **Inflammatory Bowel Diseases**. v. 30, n. 7, p. 1130-1137, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37579307/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

APÊNDICE A - APROVAÇÃO PELO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: O impacto da obesidade na evolução da Doença Inflamatória Intestinal

Pesquisador: ROBERTA OLIVEIRA

RAIMUNDO Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 56324522.2.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.889.145

Apresentação do Projeto:

Nos últimos 25 anos, notou-se um drástico aumento da prevalência de obesidade na população mundial, coincidente com o também aumento da prevalência de Doença Inflamatória Intestinal (DII). No entanto, ainda não está claro se o aumento em ambos as taxas estão correlacionadas. O tecido adiposo pode produzir citocinas pro inflamatórias e mediadores, envolvidos na patogênese da DII. Além disso, a obesidade pode influenciar na absorção, distribuição e metabolização das drogas comumente utilizadas no tratamento da DII. Porém, o impacto verdadeiro desses mecanismos nos resultados do tratamento da DII ainda é incerto.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar as características clínicas e evolutivas da DII em pacientes com sobrepeso ou obesidade, comparando com os pacientes DII eutróficos.

Objetivo Secundário:

Avaliar a resposta ao tratamento da DII em pacientes com sobrepeso ou obesidade, comparando com os pacientes DII eutróficos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo fará uso de dados secundários provenientes de prontuário online de pacientes acompanhados no Centro de DII do HU-UFJF. O uso de dados secundários não garante que o participante não seja exposto a riscos mínimos durante a pesquisa, como divulgação de dados confidenciais e invasão de privacidade. Assim, uma maneira de minimizar esses riscos é limitar o acesso ao prontuário online, garantindo o sigilo sobre a identificação e as informações

referentes ao paciente, que será mantido no anonimato. Além disso, será garantido a não violação e a integridade dos documentos (dano físico, cópia, rasura).

Benefícios:

As informações obtidas através dos prontuários dos pacientes permitirão um melhor entendimento da relação entre obesidade e a patogênese, evolução e manejo dos pacientes com DII. Essa percepção ajudará a promover ações de promoção e proteção da saúde há longo e médio prazo, incentivando hábitos de vida saudáveis, além de adequação da terapêutica mais indicada para a população obesa com DII. Tais medidas irão beneficiar os participantes dessa pesquisa e a população em geral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, resarcimento com as despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a,b,d,e,f,g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

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:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_2078466_E1.pdf	21/01/2023 10:41:07		Aceito
Outros	Justificativa.pdf	21/01/2023 10:38:37	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Pendencias.pdf	13/06/2022 19:54:42	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	13/06/2022 19:53:53	ROBERTA OLIVEIRA RAIMUNDO	Aceito
Outros	Avaliacao_Viabilidade_Economica_Financiera.pdf	13/06/2022 19:36:21	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento.pdf	01/03/2022 18:03:58	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	01/03/2022 18:03:14	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Julio_Maria_Fonseca_Chebli.pdf	01/03/2022 17:34:00	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_Roberta_Oliveira_Raimundo.pdf	01/03/2022 17:33:28	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito

Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	07/02/2022 15:55:10	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	Comprovante_Cadastro_Projeto.pdf	06/02/2022 17:42:29	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Comprovante_Cadastro_Pesquisador.	06/02/2022	ROBERTA	Aceito

Página 03 de

Outros	Pdf	17:40:58	RAIMUNDO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Modelo_Projeto_de_Pesquisa_CEP_HU _UFJF.pdf	06/02/2022 17:36:29	ROBERTA OLIVEIRA RAIMUNDO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura_e_Concordancia.pdf	06/02/2022 17:32:38	ROBERTA OLIVEIRA RAIMUNDO	Aceito
Outros	Termo_Confidencialidade_e_Sigilo.pdf	06/02/2022 17:29:49	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Comite_de_Etica_em_Pesquisa.pdf	06/02/2022 17:20:14	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito
Outros	Declaracao_de_Comprometimento.pdf	06/02/2022 17:16:47	ROBERTA OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 12 de Fevereiro de 2023

Assinado por:Valquiria Pereira de Medeiros
(Coordenador(a))

Página 04 de

ANEXO A - QUESTIONÁRIO

ESTUDO: O IMPACTO DA OBESIDADE NA EVOLUÇÃO DA DII QUESTIONÁRIO

- Paciente:
- Prontuário:
- Gênero: Masculino x Feminino
- Idade:
- Peso:
- Altura:
- IMC: Eutrófico x Sobre peso x Obeso
- Tabagismo: Sim x Não
- Comorbidades: Não x Sim
 - Se sim: HAS x DM x SM x esteatose hepática ao USG x outros:
- Diagnóstico: DC x RCU
- Idade do paciente ao diagnóstico:
- Duração da doença:
- DC - Características da doença:
 - Localização: ileal (L1) x colônica (L2) x ileocolônica (L3) x trato gastrointestinal superior (L4)
 - Fenótipo: Inflamatório (B1) x Estenosante (B2) x Fistulizante (B3).
 - Se fistulizante, envolvimento perianal: Não x Sim
 - Atividade de doença (HBI):
 - 2019: Remissão x Leve x Moderada x Grave
 - 2020: Remissão x Leve x Moderada x Grave
 - 2021: Remissão x Leve x Moderada x Grave
 - 2022: Remissão x Leve x Moderada x Grave
 - 2023: Remissão x Leve x Moderada x Grave
- RCU – Características da doença:
 - Localização: proctite (E1) x colite esquerda (E2) x pancolite (E3)
 - Atividade da doença (Mayo parcial):
 - 2019: Remissão x Leve x Moderada x Grave

- 2020: Remissão x Leve x Moderada x Grave
- 2021: Remissão x Leve x Moderada x Grave
- 2022: Remissão x Leve x Moderada x Grave
- 2023: Remissão x Leve x Moderada x Grave
- Terapia Biológica: Não x Sim
 - Se sim:
 - anti-TNF x anti-interleucina x anti-integrina x inibidores da JAK
 - Otimização de terapia biológica: Não x Sim
 - Troca de terapia biológica: Não x Sim
- Cirurgias relacionadas à DII: Não x Sim – ano:
 - Se sim, complicações cirúrgicas: Não x Sim
- Gastroplastia: Não x Sim
- Infecções oportunistas: Não x Sim – ano:
- Internações relacionadas à DII: Não x Sim – ano:

ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

02/07/2025, 15:49

ScholarOne Manuscripts

Arquivos de Gastroenterologia

Home

Author

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Arquivos de Gastroenterologia

Manuscript ID

AG-2025-0093

Title

The Impact of Obesity on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease

Authors

Borsato, Roberta

Chebli, Júlio Maria

Campanha da Rocha Ribeiro, Tarsila

Borsato, Luiz

Sales, Marcos

Barra, Maria

Date Submitted

02-Jul-2025

Author Dashboard

ANEXO C – CÓPIA DO ARTIGO SUBMETIDO

Arquivos de Gastroenterologia

**The Impact of Obesity on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease**

Journal:	Arquivos de Gastroenterologia
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Areas of Expertise:	Inflammatory bowel disease, Obesity, Metabolic syndrome

SCHOLARONE™
Manuscripts



Formulário sobre Conformidade com a Ciência

Aberta

versão 29 de junho de 2020

Por meio deste formulário os autores informam o periódico sobre a conformidade do manuscrito com as práticas de comunicação da Ciência Aberta. Os autores são solicitados a informar: (a) se o manuscrito é um preprint e, em caso positivo, sua localização; (b) se dados, códigos de programas e outros materiais subjacentes ao texto do manuscrito estão devidamente citados e referenciados; e, (c) se aceitam opções de abertura no processo de avaliação por pares.

Preprints

Depósito do manuscrito em um servidor de preprints reconhecido pelo periódico:

O manuscrito é um preprint?	
<input type="checkbox"/>	Sim - Nome do servidor de Preprints: DOI do Preprint:
<input checked="" type="checkbox"/>	Não

Disponibilidade de Dados de Pesquisa e outros Materiais

Autores são encorajados a disponibilizar todos os conteúdos (dados, códigos de programa e outros materiais) subjacentes ao texto do manuscrito anteriormente ou no momento da publicação. Exceções são permitidas em casos de questões legais e éticas. O objetivo é facilitar a avaliação do manuscrito e, se aprovado, contribuir para a preservação e reuso dos conteúdos e a reproduzibilidade das pesquisas.

Os conteúdos subjacentes ao texto do manuscrito já estão disponíveis em sua totalidade e sem restrições ou assim estarão no momento da publicação?	
<input checked="" type="checkbox"/>	Sim: (x) os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito (x) os conteúdos já estão disponíveis () os conteúdos estarão disponíveis no momento da publicação do artigo Segue títulos e respectivas URLs, números de acesso ou DOIs dos arquivos dos conteúdos subjacentes ao texto do artigo (use uma linha para cada dado): https://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60	<p>() Não:</p> <p>() dados estão disponíveis sob demanda dos pareceristas</p> <p>() após a publicação os dados estarão disponíveis sob demanda aos autores – condição justificada no manuscrito</p> <p>() os dados não podem ser disponibilizados publicamente. Justifique a seguir:</p>

Aberturas na avaliação por pares

Os autores poderão optar por um ou mais meios de abertura do processo de *peer review* oferecidos pelo periódico.

	Quando oferecida a opção, os autores concordam com a publicação dos pareceres da avaliação de aprovação do manuscrito?
(x)	Sim
()	Não
	Quando oferecida a opção, os autores concordam em interagir diretamente com pareceristas responsáveis pela avaliação do manuscrito?
(x)	Sim
()	Não

1
2
3
4
5**Abstract**6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Background: The incidence and prevalence of disorders such as obesity, metabolic syndrome (MS), and inflammatory bowel disease (IBD) have increased over recent decades. MS is a complex condition represented by a cluster of cardiovascular risk factors with a multifactorial origin—including genetic, behavioral, dietary factors, and alterations in gut microbiota. IBD reflects a complex and heterogeneous immune-mediated condition that typically, though not exclusively, affects the intestine. **Objective:** To evaluate the impact of obesity on the clinical course of IBD in a cohort of patients followed at a referral center for IBD. **Methods:** This was a retrospective longitudinal observational cohort study including patients of both sexes and all ethnicities, followed at the Inflammatory Bowel Disease Referral Center of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, between January 2019 and August 2023. A total of 404 adults aged 18 to 80 years with a diagnosis of IBD—established by clinical, endoscopic/histological, and/or imaging criteria—were included. IBD cases were classified as either Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC). To assess DII annual activity, electronic medical records were reviewed for outpatient visits and hospitalizations from 2019 to 2023. CD was considered active when the Harvey-Bradshaw Index (HBI) was ≥ 5 , and UC was considered active when the total Mayo score was ≥ 3 or the partial Mayo score was ≥ 2 . **Results:** The mean age at IBD diagnosis was 37.79 ± 13.44 years, with an average disease duration of 12.50 ± 8.3 years. Biologic therapy was used in the majority of patients (58.4%), with treatment failure occurring in 56.8% of these cases during the study period. No statistically significant differences were observed in most outcomes, except for a higher frequency of biologic use in non-obese patients with CD ($P = 0.028$). There was a trend toward a greater number of years with active disease in obese patients with CD ($P = 0.062$). **Conclusion:** IBD patients with obesity were predominantly female. Among those with CD, the phenotype was mainly non-stricturing, non-penetrating, with a clinical course characterized by greater disease activity over time, suggesting that obesity may be an unfavorable factor for disease control. This trend was not observed among patients with UC.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Ulcerative colitis; Obesity; Metabolic syndrome.

INTRODUCTION

The incidence and prevalence of disorders such as obesity, metabolic syndrome (MS), and inflammatory bowel disease (IBD) have increased significantly in recent decades. At the turn of the 21st century, IBD became a global disease, with rising incidence in industrialized countries where a westernization of societies was observed (1). Among individuals with IBD, the rate of obesity also appears to be increasing, both in adult and pediatric populations (2–3). Several factors may contribute to the development of IBD, including obesity, physical inactivity, smoking, a diet rich in

1
2
3
4
5
6
7
8
9

processed foods, sugars, and saturated fats, antibiotic use, alterations in the gut microbiota, excessive hygiene, and genetic predisposition (3–4). It is plausible that a diet rich in processed foods and macronutrients such as simple sugars, saturated fats, and omega-6 fatty acids, along with additives such as colorings and emulsifiers, induces intestinal dysbiosis, which in turn promotes local inflammation (4).

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

IBD is a chronic, immune-mediated, and heterogeneous inflammatory condition that typically—but not exclusively—affects the intestines. In turn, it was observed that in patients with central obesity, the expansion of adipocytes leads to local hypoxia and infiltration of adipose tissue by immune cells. This infiltration triggers the release of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF α) and interleukin-6 (IL-6), as well as the suppression of the anti-inflammatory adiponectin, ultimately resulting in metabolic dysfunction and insulin resistance (4–5). Alterations in the gut microbiota may compromise the intestinal mucosal barrier, leading to bacterial and metabolite translocation, thereby amplifying systemic inflammation and contributing to metabolic diseases (6).

23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

The relationship between IBD and metabolic disorders has been reported in several studies. One such example is the interaction between IBD and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), where eutrophic patients with IBD showed higher rates of MASLD compared to eutrophic individuals without IBD (7). Additionally, it has been shown that 42% of patients with IBD have MASLD, with 9.5% of them presenting with advanced liver fibrosis. Moreover, IBD appears to be an independent risk factor for hepatic fibrosis, suggesting that chronic intestinal inflammation may contribute to liver disease (5). On the other hand, how obesity impacts the pharmacological management of IBD remains uncertain (2–8). While some data suggest that pharmacokinetic mechanisms in obese patients may reduce the response to IBD-targeted therapy, the real clinical impact of these mechanisms on the response to various therapeutic agents used in IBD remains unclear and requires more refined studies (2). Obesity may influence the absorption, distribution, and metabolism of biological agents, but few pharmacokinetic studies provide in-depth data in this field. Interestingly, one study showed that even a 5% reduction in baseline body weight can lead to better outcomes in the treatment and progression of immune-mediated inflammatory diseases (9). However, dietary and lifestyle interventions are challenging, especially for patients with IBD. Thus, weight-loss medications or even bariatric surgery may offer a more effective alternative, leading to significant weight loss in a larger proportion of patients (9).

47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

To date, no studies in Brazil have evaluated the impact of obesity on the phenotype and long-term clinical course of IBD, particularly whether obesity affects patient management, treatment response, or increases the risk of IBD-related complications and the need for intestinal resections. Therefore, the aim of the present study is to assess the impact of obesity on the clinical course of IBD in a cohort of patients followed at a tertiary referral center for IBD.

METHODS

57
58
59
60

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (CEP-HU-UFJF) under protocol number 5.889.145. Informed consent was waived, as this is a retrospective study using

1
2
3
4
5

secondary data obtained from medical records of patients followed at the IBD Center of
HU-UFJF.

6
7
8
9
10
11
12
13
14

This is a retrospective longitudinal observational cohort study that included patients of both sexes and any ethnicity, followed at the Reference Center for Inflammatory Bowel Diseases at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (HU-UFJF), from January 2019 to August 2023. Patients under 18 or over 80 years of age, pregnant or lactating women during the study period, malnourished individuals (defined as having a BMI < 18.5 kg/m²), and those with incomplete medical records were excluded.

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

The diagnosis of IBD was based on clinical, endoscopic/histological, and/or imaging criteria well established. Data were extracted from both electronic and physical medical records, including sociodemographic and clinical characteristics (age, sex, ethnicity, height, current weight, BMI, former or current smoking status, associated chronic diseases such as systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, metabolic syndrome, hepatic steatosis detected by ultrasound), and IBD-related characteristics, including IBD type, disease phenotype and location, age at diagnosis, disease duration until study inclusion, current and previous treatments, annual disease activity, presence of extraintestinal manifestations, history of IBD-related surgery and its possible complications, history of severe or opportunistic infections, and hospitalizations due to IBD complications. Severe infection was defined as one requiring intravenous antibiotic therapy or hospitalization.

30
31
32
33
34
35

For each patient using biologic therapy, we evaluated treatment failure and the need to switch medications from 2019 until the end of the study, as well as the need for hospitalization due to IBD complications, occurrence of opportunistic infections, and the need for surgical intervention and its possible complications.

36
37
38
39
40
41
42
43
44

IBD type was classified as either Crohn's disease (CD) or ulcerative colitis (UC), and disease phenotype and location were determined using the Montreal classification (10). For CD, we classified patients into non-stricturing, non-penetrating (B1), stricturing (B2), or penetrating (B3) phenotypes, with or without perianal involvement. Disease location for CD was classified as ileal (L1), colonic (L2), ileocolonic (L3), or upper gastrointestinal tract (L4). For UC, we classified patients as having proctitis (E1), left-sided colitis (E2), or extensive colitis (E3).

45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56

To assess clinical disease activity in CD, we used the Harvey-Bradshaw Index (HBI) (11), and for UC, we used the total or partial Mayo Score (12). The HBI evaluates parameters such as general well-being, abdominal pain, presence of an abdominal mass, number of liquid stools per day, and associated complications (e.g., joint, ocular, skin, or perianal involvement) (11). The total Mayo Score assesses clinical aspects such as stool frequency, rectal bleeding, physician's global assessment of disease activity, and endoscopic findings (e.g., erythema, vascular pattern loss, friability, erosions, spontaneous bleeding, or ulcerations). When colonoscopy was not available, we used the partial Mayo Score, which excludes endoscopic data (12).

57
58
59
60

To assess disease activity, we retrospectively analyzed each patient's electronic records from outpatient visits or hospitalizations between 2019 and 2023. Any documented disease activity during a given year was considered as the patient having

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

active disease in that year, regardless of other assessments during the same period. Disease activity was defined as HBI ≥ 5 for CD. For UC, total Mayo Score ≥ 3 or a partial Mayo Score, ≥ 2 indicated active disease. Obesity was defined according to the World Health Organization (WHO) criteria, based on body mass index (BMI), calculated using height and weight (BMI = weight (kg) / height (m)²). Obesity was defined as BMI ≥ 30 kg/m². The normal weight (eutrophic) range was defined as BMI between 18.5 and 24.9 kg/m². Individuals with a BMI between 25 and 29.9 kg/m² were classified as overweight (13).

Data were compiled using a pre-established padronized questionnaire and later entered into a database table.

To analyze the data, we compared patients and IBD characteristics as well as the IBD-targeted treatment and clinical course of IBD between obese and non-obese patients, i.e., those who were overweight or eutrophic. Continuous variables were described using mean, median, and standard deviation, while categorical variables were presented as frequencies and percentages. Comparisons of continuous variables were performed using the Student's t-test, while categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test. A significance level of 5% was adopted for all statistical tests. Inferential and modeling analyses were conducted using the Jamovi software, version 2.3.

RESULTS

A total of 447 patients were evaluated, of whom 43 were excluded. The main reasons for exclusion were incomplete data recording (n=28), pregnancy (12) and malnutrition (n=3). Among the 404 patients included, the majority were female (61.1%) and of white race (77.5%), with a mean age of 50.09 ± 13.64 years. The mean BMI of the study population was 27.56 ± 5.4 kg/m², with 28.2% classified as obese. Comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia were observed in 74 (18.3%), 97 (24%), and 80 (19.8%) patients, respectively. Former or active smokers was identified in 33% of patients.

Regarding IBD characteristics, the mean age at diagnosis was 37.79 ± 13.44 years, with a mean disease duration of 12.50 ± 8.3 years. Most patients had CD (68.3%), predominantly with ileocolonic involvement (51.4%) and a non-stricturing, non-penetrating phenotype (42.4%). Perianal disease was observed in 26.8% of CD patients. Obese patients were predominantly women, and had a higher frequency of colonic CD and non-stricturing, non-penetrating behavior compared to non-obese patients (Table 1). Among the 128 patients with UC, extensive colitis was found in the majority of cases (51.6%). Sociodemographic and clinical characteristics of the study population are detailed in Table 1.

Biologic therapy was used in most patients (58.4%) during the time period evaluated and treatment failure occurred in 56.8% of these individuals. During the same period, 36 patients (8.9%) required surgical treatment due to IBD-related abdominal complications, and 9 of them developed postoperative surgical complications. Additionally, 23 patients (5.7%) experienced severe or opportunistic infections.

Table 2 depicts the IBD-targeted treatment and disease course according to the presence or absence of obesity. No statistically significant differences were observed in

1
2
3
4
5

most of the outcomes analyzed, except for a higher frequency of biologic therapy use in non-obese patients with CD ($P = 0.028$).

6
7
8
9
10
11
12
13

Regarding disease activity, each patient was evaluated annually between 2019 and 2023 in each case record of your outpatient visit, and disease activity was determined for each year. Subsequently, the number of years with active disease was calculated and compared between obese and non-obese patients, separately for the CD and UC groups, and in the overall IBD population (Table 3). There was a trend toward a higher number of years with active disease among obese patients with CD ($P = 0.062$).

14
15
16

DISCUSSION

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

The present study showed a higher prevalence of women with IBD overall, and when analyzing gender within the study groups, obesity was significantly more prevalent among women than men. In fact, in Brazil, data from the 2019 National Health Survey (PNS/2019) show that obesity is more prevalent in the female population—30.2% of women versus 22.8% of men (15). Additionally, regarding race, there was a high prevalence of white individuals in both groups, also with statistical significance, consistent with findings in the literature (1–4).

28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

Historically, IBD was associated with malnutrition and underweight patients. However, recent studies (3–4) have demonstrated increasing rates of overweight and obesity in the IBD population, similar to the general population, aligning with what we found in this study—obesity was present in 28.8% of the sample. This figure is consistent with national data. According to ABESO (Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome), in 2019, one in every four individuals aged 18 or older in Brazil was obese, totaling around 41 million people—29.5% of women and 21.8% of men (16).

38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

Regarding IBD subtype, most patients in our sample had CD (68.3%). However, obesity was similarly prevalent among patients with CD and UC—28.26% and 28.12%, respectively. This finding contrasts with most studies in the literature, such as a cohort conducted in South Korea that examined waist-to-hip ratio and IBD risk in over 10 million participants followed for 9.3 years, showing that CD was associated with abdominal obesity (17). This trend had already been observed more than a decade ago, as demonstrated in a cohort meta-analysis including over 600,000 participants, which found a strong association between BMI and CD risk (18).

49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Among patients with CD, we observed a significantly higher prevalence of the non-stricturing, non-penetrating phenotype in the obese group. This finding aligns with the literature and is explained by the production of proinflammatory cytokines such as TNF- α , interleukins, and other adipocytokines secreted by adipose tissue, particularly visceral fat in obese IBD patients (19). Regarding disease location, we found a predominance of ileocolonic involvement among obese patients. No significant difference was observed regarding the presence of perianal disease. This contrasts with most studies reporting an association between obesity and perianal involvement in CD patients, with a higher likelihood of developing perianal abscesses and complex fistulas in this population (3–4). We speculate that genetic differences between Brazilian and

1

2

3

4

5

6

European or North American populations may, at least in part, justify these phenotypic differences. On the other hand, for UC, no statistically significant difference was found regarding disease location or the presence of EIMs between obese and non-obese patients.

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

Some evidence in the literature suggests that obesity is associated with a more aggressive IBD course, including perianal manifestations in CD, while other studies have not confirmed this association. Several cohort studies in patients with immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), including IBD, treated with biologics such as anti-TNF agents, have suggested that obesity is associated with poorer response to biologic therapy (20). In the present study, most patients (58.4%) received biologic therapy. Among them, treatment failure occurred in 56.8% during the study period (2019–2023), requiring either dose optimization or a change in therapeutic class. Overall, we did not observe statistically significant differences between obese and non-obese groups in terms of the need for or failure of biologic therapy. However, when analyzing CD patients specifically, the need for biologics was significantly higher in non-obese patients ($P = 0.028$), while biologic therapy failure was more common in the obese group, though not statistically significant. These findings are consistent with some studies reporting that obesity is not necessarily associated with an increased need for biologics but, once initiated, is linked to poorer outcomes, requiring dose adjustments or medication changes (2,21). To our knowledge, this is the first Brazilian study to evaluate the impact of obesity on the long-term clinical course of IBD.

The literature lacks a consensus on whether obesity contributes to a more aggressive IBD course requiring or resulting in biologic therapy failure. Biologic failure may be related to the altered pharmacokinetics of these drugs, with faster clearance in obese patients (19, 22), as well as obesity-related inflammation potentially enhancing disease severity. Elevated TNF levels produced by visceral fat in obese patients may lower effective trough levels of anti-TNF agents, possibly requiring higher doses for efficacy (19, 21). Other studies indicate that the impact of obesity on drug clearance varies by biologic type—greater with TNF antagonists like infliximab and adalimumab and potentially less so with vedolizumab and ustekinumab (23). More research is needed to fully understand these mechanisms and determine whether weight loss may reduce the risk of developing IBD or improve its course in obese individuals. In the meantime, the relationship between obesity and IBD may be considered bidirectional - obesity may increase IBD risk and worsen its prognosis, while IBD may contribute to the development of metabolic disorders such as hepatic steatosis (24). Therefore, addressing the pandemics of metabolic diseases and IBD requires lifestyle changes - adopting a healthier, fiber-rich, low-processed-food diet, increasing physical activity, improving sleep hygiene, among others—which are essential for improving health in the IBD population (3-4).

Regarding disease activity during follow-up, we observed a trend toward higher disease activity (mean number of years with active disease) in obese patients with CD compared to non-obese patients ($P = 0.062$). This trend was previously reported more than a decade ago in studies of IBD patients treated with infliximab, which showed that obese individuals had a 3- to 9-fold increased risk of disease flare and therapy optimization compared to eutrophic patients (25). This issue has also been observed in other autoimmune diseases requiring biologics, as demonstrated in a large systematic review including 54 cohort studies with 19,372 patients with autoimmune diseases treated with anti-TNF α . In 23% of the obese population, the risk of biologic failure was 60% higher than in non-obese patients - each 1 kg/m 2 increase in BMI was associated with a

1
2
3
4
5
6
7

6.5% higher chance of treatment failure (26). However, these findings are not uniform in the literature. For instance, in a clinical trial with 254 IBD patients using ustekinumab, no significant differences were observed in long-term endoscopic remission between obese and eutrophic patients (27).

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

Conversely, there was no statistically significant difference in years with disease activity among UC patients with and without obesity. However, the literature presents conflicting findings - one cohort study with 160 UC patients on biologic therapy found that each unit increase in BMI was associated with a 4% increase in the risk of biologic failure, a 8% increased risk of IBD-related surgery or hospitalization, and a 6% decrease in the likelihood of achieving endoscopic remission (28). In contrast, secondary analyses of a clinical trial involving UC patients treated with infliximab showed no association between obesity and poorer endoscopic response (26).

19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

In addition, we did not observe significant differences in the need for surgery due to IBD-related complications between obese and non-obese groups. However, it is well-established that obese patients undergoing abdominal surgeries are more prone to surgical complications (4, 19, 29). Given the small number of patients requiring surgery in our cohort—most of them with CD - there may have been a statistical bias or a type II error in this analysis. Similarly, we also did not find statistically significant differences between obese and non-obese patients regarding the occurrence of severe or opportunistic infections or hospitalizations due to IBD, in both CD and UC groups. It is possible that adequate control of IBD inflammatory activity through biologic therapy in both groups contributed to similar infection rates and hospitalization frequencies. In fact, IBD activity and frequent corticosteroid use are well-known major risk factors for severe or opportunistic infections in this population (30).

34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44

One of the limitations of our study was the single time-point assessment of obesity, which made it impossible to determine when obesity began or to assess weight variation over time. Another limitation was defining obesity solely based on BMI, without distinguishing between the presence or absence of visceral obesity. Additionally, being a retrospective study, we faced limitations due to incomplete or inaccurate records in electronic and physical medical charts. Lastly, there was a selection bias since the study was conducted at a tertiary hospital (HU-UFJF), a referral center for IBD, thus including patients with more severe disease profiles, which may limit the generalizability of our findings.

45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Despite the above-mentioned limitations, our study has several strengths. It highlights the impact of obesity on the clinical course of IBD, particularly in CD, in a large cohort of patients treated with various IBD-targeted therapies with follow-up for four and a half years. Moreover, the present study provided real-world evidence regarding both, the high need for biologic therapy in obese and non-obese IBD patients and the frequent need for optimization or class switching of therapies over the course of follow-up in a tertiary care center for IBD patients. Additionally, in this study, patient data extraction was obtained through a standardized electronic form, which allows for more reliable data capture.

Future long-term, preferably controlled prospective, multicenter studies involving broader obese and non obese IBD populations, aiming to explore the clinical course of IBD during treatment with various advanced IBD-targeted therapies will be very useful

1
2
3
4
5

and may contribute to expanding knowledge regarding the impact of obesity on long-term IBD outcomes.

6
7
8

CONCLUSION

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

Obese IBD patients were predominantly women, and had a higher frequency of colonic CD and non-stricturing, non-penetrating behavior compared to non-obese patients. Among those with CD, disease course was characterized by greater disease activity over time, suggesting that obesity may be an unfavorable factor for disease control in CD. This trend was not observed among patients with UC. Conversely, there was a greater need for the use of biologics in non-obese CD patients. Further studies, preferably prospective and controlled, are needed to better determine the impact of obesity on the course of both UC and CD.

19
20

REFERENCES

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1. Hamirani YS, Katz R, Nasir K, Zeb I, Blaha MJ, Blumenthal RS, et al. Association between inflammatory markers and liver fat: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Clin Exp Cardiol*. 2014;5(10).
2. Johnson AM, Loftus EV. Impact of obesity on the management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;16(7):350-359.
3. Rozich JJ, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(6):832-840.
4. Adolph TE, Meyer M, Jukic A, Tilg H. Heavy arch: from inflammatory bowel diseases to metabolic disorders. *Gut*. 2024; 73(8):1376-1387.
5. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: Pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012;142(4):711-725.
6. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):40-54.
7. Martinez-Dominguez SJ, Garcia-Mateo S, Gargallo-Puyuelo CJ, Gallego-Llera B, Callau P, Mendi C et al. Inflammatory bowel disease is an independent risk factor for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in lean individuals. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(8):1274-1283.
8. Weidinger C, Ziegler JF, Letizia M, Schmidt F, Siegmund B.. Adipokines and their role in intestinal inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:1974.
9. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai OS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and

- 1
2
3 adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*.
4 2016;315(22):2424-34.
5
6 10. Satsangi , Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The montreal classification
7 of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*.
8 2006;55(6):749-53.
9
10 11. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of crohn's-disease activity. *Lancet*.
11 1980;1(8167):514.
12
13 12. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al.
14 Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J*
15 *Med*. 2005;353(23):2462-76.
16
17 13. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global,
18 regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults
19 during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study
20 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
21
22 14. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution
23 of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18(1):56-
24 66.
25
26 15. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).
27 Pesquisa Nacional de Saúde 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida,
28 doenças crônicas e saúde bucal [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. [citado em
29 1 jul. 2025]. 113 p. Disponível em:
30 <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101764.pdf>
31
32 16. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
33 (ABESO). Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 [Internet]. 4. ed. São Paulo:
34 ABESO; 2016 [citado em 1 jul. 2025]. 188 p. Disponível em:
35 <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2022/11/Diretrizes-Brasileiras-de->
36 Obesidade-2016.pdf
37
38 17. Yarur AJ, Bruss A, Moosreiner A, Beniwal-Patel P, Nunez L, Beren B, et al.
39 Higher intra-abdominal visceral adipose tissue mass is associated with lower rates
40 of clinical and endoscopic remission in patients with inflammatory bowel diseases
41 initiating biologic therapy: results of the constellation study. *Gastroenterology*.
42 2023;165(4):963-975.
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
18. Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. The increasing weight of Crohn's disease subjects in clinical trials: a hypothesis-generating time-trend analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(13):2949-56.
 19. Bassi M, Singh S. Impact of Obesity on Response to Biologic Therapies in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *BioDrugs.* 2022;36(2):197-203.
 20. Sharma S, Eckert D, Hyams JS, Mensing S, Thaklar RB, Robinson AM, et al. Pharmacokinetics and exposure-efficacy relationship of adalimumab in pediatric patients with moderate to severe Crohn's disease: Results from a randomized, multicenter, phase-3 study. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):783-92.
 21. Singh S, Picardo S, Seow CH. Management of inflammatory bowel diseases in special populations: obese, old, or obstetric. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(6):1367-1380.
 22. Bischoff SC, Ockenga J, Eshraghian A, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, et al. Practical guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases – Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr.* 2023;42(6):987-1024.
 23. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, et al. A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(11):1287-1301.
 24. Oliveira LRP, Ribeiro TCR, Mourao Junior CA, Barra MAL, Silva MHG, Shafee LP, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease prevalence and risk factors in inflammatory bowel disease in tertiary center. *Rev Assoc Med Bras.* 2024;70(6):e20231321.
 25. Harper JW, Sinanan MN, Zisman T L. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2118-24.
 26. Singh S, Proudfoot J, Xu R, Sandborn WJ. Obesity and response to infliximab in patients with inflammatory bowel diseases: pooled analysis of individual participant data from clinical trials. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(6):883-889.
 27. Wong ECL, Marshall JK, Reimisch W, Narula N. Body mass index does not impact clinical efficacy of ustekinumab in Crohn's Disease: a post hoc analysis of the IM-UNITI Trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(6):848-854.
 28. Kurnool S, Nguyen NH, Proudfoot J, Dulai PS, Boland BS, Castele NV, et al. High body mass index is associated with increased risk of treatment failure and

1
2
3
4
5

surgery in biologic-treated patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(11):1472-1479.

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

29. Kiran RP, Remzi FH, Fazio VW, Lavery IC, Church JM, Strong SA, et al. Complications and functional results after ileoanal pouch formation in obese patients. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(4):668-74.

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

30. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2021;15(6):879-913.

For Review Only

Table 1 - Sociodemographic and Clinical Characteristics of Obese and Non-Obese IBD Patients

	Total (n=404)	Non-obese (n=290)	Obese (n=114)	p-value
Gender n (%)				0.001
Female	247 (61.1)	163 (56.2)	84 (73.7)	
Male	157 (38.9)	127 (43.8)	30 (26.3)	
White n (%)	313 (77.5)	235 (81.0)	78 (68.4)	0.006
BMI (kg/m ²), mean ± SD	27.56 ± 5.4			0.841
Former or current smokers n (%)	136 (33.7)	90 (31.0)	46 (40.4)	0.075
Age (years), mean ± SD	50.09 ± 13.64	49.58 ± 14.21	51.38 ± 12.02	0.232
Age at diagnosis (years), mean ± SD	37.79 ± 13.44	37.26 ± 13.58	39.14 ± 13.02	0.207
IBD duration (years), mean ± SD	12.50 ± 8.3	12.52 ± 8.44	12.44 ± 7.98	0.931
Type of IBD n (%)				0.977
CD	276 (68.3)	198 (68.3)	78 (68.4)	
UC	128 (31.7)	92 (31.7)	36 (31.6)	
CD Location n (%)				0.022
L1	72 (26.1)	57 (28.8)	15 (19.2)	
L2	51 (18.5)	31 (15.7)	20 (25.6)	
L3	142 (51.4)	99 (50.0)	43 (55.1)	
L4	11 (4.0)	11 (5.6)	0 (0.0)	
CD Phenotype n (%)				0.030
B1	117 (42.4)	78 (39.4)	39 (50.0)	
B2	101 (36.6)	82 (41.4)	19 (24.4)	
B3	58 (21.0)	38 (19.2)	20 (25.6)	
Perianal CD n (%)	74 (26.8)	56 (28.3)	18 (23.1)	0.379
UC Location n (%)				0.161
Left-sided colitis / proctitis	62 (48.4)	41 (44.6)	21 (58.3)	
Extensive colitis	66 (51.6)	51 (55.4)	15 (41.7)	
EIM n (%)	113 (28.0)	80 (27.6)	33 (28.9)	0.784

¹BMI: Body mass index. IBD: Inflammatory Bowel Disease. SD: Standard deviation. CD: Crohn's disease. UC: Ulcerative Colitis. L1: Ileal. L2: Colonic. L3: Ileocolonic. L4: Upper gastrointestinal tract. B1: Non-stricturing, non-penetrating. B2: Stricturing. B3: Penetrating. EIM: Extraintestinal manifestation.

1
 2
 3 **Table 2 - Treatment and outcomes of IBD patients, obese and non-obese, from 2019**
 4 **to 2023**

	Total (n=404)	Non-obese (n=290)	Obese (n=114)	p
Use of biologics n (%)	236 (58.4)	177 (61.0)	59 (51.8)	0.089
CD	193 (69.9)	146 (73.7)	47 (60.3)	0.028
UC	43 (33.6)	31 (33.7)	47 (60.3)	0.969
Failure of biologics n (%) +	138 (56.8)	99 (54.4)	39 (63.9)	0.193
CD	115 (57.8)	82 (54.7)	33 (67.3)	0.119
UC	23 (52.3)	82 (54.7)	6 (50.0)	0.853
Surgery n (%) ++	36 (9.0)	27 (9.3)	9 (7.9)	0.646
CD	31 (11.3)			
UC	5 (3.9)			
Surgical complication n (%)	9 (25.0)	6 (22.2)	3 (33.3)	0.730
CD	8 (25.8)			
UC	1 (20.0)			
Severe or opportunistic infection n (%)	23 (5.7)	18 (6.2)	5 (4.4)	0.477
Hospitalizations (n) mean ± SD	0.33 ± 0.69	0.31 ± 0.65	0.35 ± 0.80	0.551

27 IBD: Inflammatory Bowel Disease; SD = Standard deviation; CD = Crohn's disease; UC =
 28 Ulcerative colitis.

29 + Biologic failure includes need for dose optimization or switching of biologic class.

30 ++ Surgeries include bowel resection procedures for IBD treatment, excluding perianal
 31 surgeries.

1
2
3 **Table 3 - Mean Number of Years with Active Disease in Patients with CD and UC**
4 **(2019–2023)**
5

	Total	Non-obese	Obese	P
CD (years), mean \pm SD	1.29 \pm 1.57	1.16 \pm 1.43	1.60 \pm 1.86	0.062
UC (years), mean \pm SD	1.47 \pm 1.36	1.51 \pm 1.49	1.36 \pm 1.12	0.578
Total (years), mean \pm SD	1.34 \pm 1.51	1.27 \pm 1.44	1.53 \pm 1.66	0.148

15 SD = standard deviation; CD = Crohn's disease; UC = ulcerative colitis.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60