



**Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina**

Rodrigo Fedatto Beraldo

**Avaliação da Doença Hepática Esteatótica Associada a
Disfunção Metabólica (MASLD) nos Pacientes com
Doenças Inflamatórias Intestinais**

**Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lígia Yukie Sasaki
Coorientadores: Prof^o Dr. Walnei Fernandes Barbosa
Prof^a Dr. Giovanni Faria Silva
Prof^a. Dr^a. Ellen Cristina Souza de Oliveira
Prof^a. Dr^a. Ana Elisa Valencise Quaglio**

**Botucatu
2024**

Rodrigo Fedatto Beraldo

**Avaliação da Doença hepática
esteatótica associada a disfunção
metabólica (MASLD) nos pacientes com
Doenças Inflamatórias Intestinais**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lígia Yukie Sasaki

Coorientadores: Prof^o Dr. Giovanni Faria Silva

Prof^a Dr. Walnei Fernandes Barbosa

Prof^a. Dr^a. Ellen Cristina S. de Oliveira

Prof^a. Dr^a. Ana Elisa V. Quaglio

**BOTUCATU
2024**

B482a

Beraldo, Rodrigo Fedatto

Avaliação da Doença Hepática Esteatótica Associada a Disfunção Metabólica (MASLD) nos Pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais / Rodrigo Fedatto Beraldo. -- Botucatu, 2024

85 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Lígia Yukie Sasaki

1. Esteatose Hepática. 2. Doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica. 3. Doença de Crohn. 4. Retocolite Ulcerativa. 5. Doença Inflamatória Intestinal. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE RODRIGO FEDATTO BERALDO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 06 dias do mês de dezembro do ano de 2024, às 08:30 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de RODRIGO FEDATTO BERALDO, intitulada **Avaliação da doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD) nos pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. LIGIA YUKIE SASSAKI (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. CAIO FERREIRA DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Fundação Dracenense de Educação e Cultura, Pesquisador ÉRIKA FERREIRA COSTA (Participação Virtual) do(a) Depto de Biofísica e Farmacologia / IB/Botucatu - Unesp. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. LIGIA YUKIE SASSAKI



Documento assinado digitalmente

LIGIA YUKIE SASSAKI

Data: 07/12/2024 17:41:17-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dedicatória

À minha amada esposa, companheira incansável desde o meu primeiro dia de aluno de medicina e as futuras etapas da minha vida. Sua paciência, amor e apoio incondicional foram essenciais para a realização deste sonho.

Aos meus pais, meus primeiros e mais importante professores, que me ensinaram a amar o conhecimento e a nunca desistir dos meus objetivos.

Ao meu filho, a razão do meu sorriso a cada dia. Que este trabalho possa servir de inspiração para você e que você possa alcançar todos os seus sonhos.

Dedico este doutorado a vocês, com todo o meu amor.

Agradecimientos

A minha jornada até aqui não teria sido possível sem a luz divina que sempre guiou meus passos. Em primeiro lugar, agradeço a Deus pelo dom da vida, pela força e pela sabedoria que sempre me sustentaram. Sou eternamente grato também à Virgem Maria, cuja presença amorosa e protetora me acompanhou em todos os momentos desta trajetória.

À minha esposa, Maria Natália, meu amor incondicional. Sua força e apoio foram fundamentais. Você, mesmo grávida, não hesitou em me acompanhar até Botucatu para a coleta de dados, mostrando-me o verdadeiro significado de companheirismo e dedicação. Com você, descobri a importância do amor e parceria em cada desafio.

Ao meu filho, Mateus Marques Beraldo, sou extremamente grato por me conceder o título mais precioso que já poderia desejar: ser pai. Sua chegada iluminou minha vida e me motivou a ser uma versão melhor de mim mesmo a cada dia.

À minha orientadora e amiga, Dra. Lígia, cujo incentivo foi essencial desde o início, agradeço profundamente. Sua visão e orientação me guiaram na decisão de ingressar na pós-graduação e me apoiaram em minha carreira como professor. Também um agradecimento pessoal a todas as conversas e conselhos profissionais e de vida. Você acreditou em mim e me desafiou a ir além.

Minha família inicial, composta por meus pais Marcial e Denise e meu irmão Renato, também merece um agradecimento especial. Vocês sempre foram meu alicerce, oferecendo amor e apoio incondicionais em todas as fases da minha vida. Foi com vocês que aprendi, pela primeira vez, o significado de família e origens.

A equipe da DII merece um agradecimento especial: Giedre, Marina, Daniel, Ellen e Natalia. Bem como o amigo Gabriel que me auxiliou na formatação desta tese. Cada um de vocês contribuiu de maneira significativa para o desenvolvimento desse trabalho e juntos formamos uma grande equipe de pesquisa. Sou grato por cada momento compartilhado.

Meus coorientadores, Dr. Walnei e Dr. Giovanni, também agradeço por cada orientação e cada minuto dedicado para auxiliar nesta tese. Dr. Walnei, sua expertise nos exames de ultrassonografia foi vital para o meu trabalho. Dr. Giovanni, suas orientações e apoio foram inestimáveis.

Às minhas companheiras de Residência Médica de gastroenterologia, Luciana e Mariana. Agradeço a confiança, a amizade e a disposição em dividir comigo as responsabilidades em Botucatu. Agradeço por todos os momentos de estudo, risadas e aprendizado. A nossa amizade e parceria foram essenciais para superar os desafios e celebrar as conquistas.

A todos os meus professores e preceptores que cruzaram meu caminho, meu mais sincero agradecimento. A educação é um presente inestimável e cada um de vocês contribuiu para moldar quem sou hoje.

A todos os amigos que fiz ao longo da minha vida, nas 6 cidades que já morei, Presidente Prudente, São Paulo, Curitiba, Londrina, Botucatu e Dracena, meu mais sincero agradecimento. A amizade é um presente inestimável e cada um de vocês tornou minha jornada mais leve e feliz.

Por fim, agradeço a todos os pacientes que participaram deste estudo. Sem vocês, nada disso teria sido possível. Sua coragem e disposição foram fundamentais para a realização desta pesquisa e para o meu crescimento como profissional.

A todos, meu sincero agradecimento. Esta conquista é nossa.

Resumo

Introdução: Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma doença de caráter crônico e inflamatório, assim como a doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD). Ambas não possuem sua patogênese totalmente elucidada, entretanto, cada vez mais os estudos apontam a disbiose e alterações da sua composição e metabólicas na microbiota como uma via comum envolvida na patogenia dessas enfermidades. Apesar da crescente prevalência de MASLD na população geral, há poucos estudos nos pacientes com DII. O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de MASLD nos pacientes com DII e avaliar os fatores associados com sua presença nestes pacientes. **Metodologia:** Foi desenvolvido estudo transversal, descritivo, com abordagem quantitativa. Foram convidados para participar do estudo, pacientes do ambulatório de DII. Foram avaliados dados sociodemográficos, dados clínicos, atividade da DII, uso de medicações, presença de síndrome metabólica, dados bioquímicos e dados da ultrassonografia (USG) hepática. **Análise estatística:** análise descritiva, testes de associação e regressão logística. Foi adotado nível de significância estatístico padrão de $p < 0,05$. **Resultados:** Avaliados 179 pacientes com DII, 95 com Retocolite Ulcerativa (RCU) (53,07%) e 84 com Doença de Crohn (DC) (46,93%); 65,36% mulheres. No total, 72 (40,22%) pacientes possuíam MASLD e DII. Dentre os pacientes com DII, 4 (2,23%) apresentaram Esteatohepatite associada a disfunção metabólica (MASH) e 9 (5,02%) algum grau de fibrose hepática. As variáveis que apresentaram diferença estatística entre os grupos DII sem MASLD e DII com MASLD foram: idade maior ($42,98 \pm 15,17$ vs. $48,31 \pm 12,58$ $p=0,0148$), presença de diabetes (6,54% vs 20,83% $p=0,0043$), hipertensão arterial (12,15% vs 30,56% $p=0,0023$), dislipidemia (7,48% vs 25% $p=0,0011$), índice de massa corporal elevado (51,40% vs 91,67% $p<0,0001$), resistência insulínica (19,42% vs 61,43% $p<0,0001$), perfil glicêmico (glicemia de jejum [$87,26 \pm 17,88$ vs $100,09 \pm 23,79$ $p<0,0001$], hemoglobina glicada [$5,35 \pm 0,59$ vs $5,71 \pm 0,98$ $p=0,0010$]), perfil lipídico com maior valor de triglicerídeos [$117,56 \pm 59,87$ vs $186,89 \pm 107,54$ $p<0,0001$] e menor valor de HDL-colesterol [$57,01 \pm 15,31$ vs $51,00 \pm 16,61$ $p=0,0098$] no grupo com DII e MASLD. Pacientes do grupo DII com MASLD apresentaram valores maiores de hematócrito, hemoglobina, creatinina, PCR, transaminases, gama-GT e ferritina, com diferença estatística. **Conclusão:** Encontramos significativa prevalência de MASLD em pacientes com DII, principalmente associado aos critérios metabólicos. Desta forma, estratégias voltadas para a prevenção e diagnóstico precoce da Síndrome metabólica e MASLD nos pacientes com DII se faz necessário para evitar a progressão da doença hepática esteatótica e suas complicações nesta população.

Descritores: Esteatose Hepática, Doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica, Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, Doença Inflamatória Intestinal

Abstract

Introduction: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a chronic and inflammatory disease, as is steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction (MASLD). The pathogenesis of both diseases is not fully understood, however, studies increasingly point to dysbiosis and alterations in the composition and metabolism of the microbiota as a common pathway involved in the pathogenesis of these diseases. Despite the increasing prevalence of MASLD in the general population, there are few studies in patients with IBD. The aim of this study is to evaluate the prevalence of MASLD in patients with IBD and to evaluate the factors associated with its presence in these patients. **Methodology:** A cross-sectional, descriptive study with a quantitative approach was developed. Patients from the IBD outpatient clinic were invited to participate in the study. Sociodemographic data, clinical data, IBD activity, use of medications, presence of metabolic syndrome, biochemical data and liver ultrasound (USG) data were evaluated. **Statistical analysis:** descriptive analysis, association tests and logistic regression. The standard statistical significance level of $p < 0.05$ was adopted. **Results:** A total of 179 patients with IBD were evaluated, 95 with Ulcerative Colitis (UC) (53.07%) and 84 with Crohn's Disease (CD) (46.93%); 65.36% were women. In total, 72 (40.22%) patients had MASLD and IBD. Among the patients with IBD, 4 (2.23%) had steatohepatitis associated with metabolic dysfunction (MASH) and 9 (5.02%) had some degree of hepatic fibrosis. The variables that presented statistical difference between the IBD without MASLD and IBD with MASLD groups were: older age (42.98 ± 15.17 vs. 48.31 ± 12.58 $p=0.0148$), presence of diabetes (6.54% vs. 20.83% $p=0.0043$), arterial hypertension (12.15% vs. 30.56% $p=0.0023$), dyslipidemia (7.48% vs. 25% $p=0.0011$), high body mass index (51.40% vs. 91.67% $p<0.0001$), insulin resistance (19.42% vs. 61.43% $p<0.0001$), glycemic profile (fasting glucose [87.26 ± 17.88 vs. 100.09 ± 23.79 $p<0.0001$], glycated hemoglobin [5.35 ± 0.59 vs. 5.71 ± 0.98 $p=0.0010$]), lipid profile with higher triglyceride value [117.56 ± 59.87 vs. 186.89 ± 107.54 $p<0.0001$] and lower HDL-cholesterol value [57.01 ± 15.31 vs. 51.00 ± 16.61 $p=0.0098$] in the group with IBD and MASLD. Patients in the IBD group with MASLD presented higher values of hematocrit, hemoglobin, creatinine, CRP, transaminases, gamma-GT and ferritin, with statistical difference. **Conclusion:** We found a significant prevalence of MASLD in patients with IBD, mainly associated with metabolic criteria. Therefore, strategies aimed at the prevention and early diagnosis of metabolic syndrome and MASLD in patients with IBD are necessary to prevent the progression of steatotic liver disease and its complications in this population.

Keywords: Hepatic Steatosis, Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Inflammatory Bowel Disease

Lista de tabelas

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes com DII e divididas entre retocolite ulcerativa e doença de Crohn.	40
Tabela 2. Características clínicas da DII divididas por retocolite ulcerativa e doença de Crohn.....	30
Tabela 3. Uso prévio e atual de medicamentos pelos portadores de DII.....	31
Tabela 4. Características sociodemográficas dos pacientes com DII divididos entre ausência ou presença de MASLD.	33
Tabela 5. Características clínicas divididas entre pacientes com DII na ausência ou presença de MASLD.	34
Tabela 6. Uso atual e prévio de medicamentos pelos portadores de DII dividido entre ausência ou presença de MASLD.	35
Tabela 7. Características metabólicas dos pacientes com DII divididos entre ausência ou presença de MASLD.....	37
Tabela 8. Exames bioquímicos dos pacientes com DII divididos pela ausência ou presença de MASLD.	38
Tabela 9. Características ultrassonográficas dos pacientes com DII e divididos pela ausência ou presença de MASLD.	39
Tabela 10. Características hepáticas dos pacientes com DII e MASLD.	40

Lista de abreviações

ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HAV	Anticorpo do vírus da hepatite A
Anti-HBS	Anticorpo do vírus da hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
Anti-LKM1	Anticorpos contra a fração microssomal de fígado e rim
AST	Aspartato aminotransferases
BT	Bilirrubina total
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
CBP	Colangite biliar primária
CT	Colesterol total
DC	Doença de Crohn
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DII	Doença inflamatória intestinal
DM	Diabetes mellitus
CDAI	Índice de Atividade Inflamatória da doença de Crohn
EHNA	Esteatohepatite não alcoólica
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fosfatase alcalina
FAN	Fator antinúcleo
FIB-4	Índice de fibrose-4
Gama-GT	Gama glutamiltransferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HBI	Índice de <i>Harvey-Bradshaw</i>
HBSAg	Antígeno do vírus da hepatite B
HC	Hospital das Clínicas de Botucatu
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IFG	Índice de filtração glomerular
INR	<i>International normalized ratio</i>
IgG	Imunoglobulina G
IMC	Índice de massa corpórea
JAK	Janus quinase
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

MASH	Estadohepatite associado a disfunção metabólica
MASLD	Doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica
MEI	Manifestações extraintestinais
NAFLS	<i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>
NAS	<i>NAFLD Activity Score</i>
NFS	NAFLD Fibrosis Score
PA	Pressão arterial
PCR	Proteína C Reativa
RCU	Retocolite Ulcerativa
SES-CD	<i>Simple Endoscopic Score for Crohn`s Disease</i>
SM	Síndrome Metabólica
TAP	Tempo de atividade de protrombina
TGO	transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	transaminase glutâmico pirúvica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSH	Hormônio tireoestimulante
USG	Ultrassonografia
VHS	Velocidade de hemossedimentação

Registro de impacto esperado

A pesquisa sobre as características clínicas e laboratoriais dos pacientes com Doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD) e Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) é de grande relevância para a saúde pública, médicos e pacientes. Este estudo busca identificar padrões e correlações que podem levar a diagnósticos mais precoces e precisos, melhorando assim o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes. A pesquisa oferece dados relevantes que podem informar os passos iniciais para práticas clínicas e diretrizes de diagnóstico e tratamento, contribuindo para uma abordagem mais eficaz na gestão de MASLD e DII. Ainda, o aumento da prevalência de MASLD e DII requer uma atenção crescente das políticas de saúde. Este estudo poderá auxiliar na formulação de estratégias de prevenção e controle, além de sensibilizar a população sobre a importância do diagnóstico precoce.

This thesis on the clinical and laboratory characteristics of patients with steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction and Inflammatory Bowel Diseases is of great relevance for public health, doctors and patients. This study seeks to identify patterns and correlations that can lead to earlier and more accurate diagnoses, thus improving clinical management and patients' quality of life. The research provides relevant data that can inform initial steps for clinical practices and diagnostic and treatment guidelines, contributing to a more effective approach to the management of MASLD and IBD. Furthermore, the increasing prevalence of MASLD and IBD requires increasing attention from health policies. This study could help in the formulation of prevention and control strategies, in addition to raising awareness among the population about the importance of early diagnosis.

Sumário

1. Introdução	22
2. Justificativa	25
3. Objetivos	27
3.1 Objetivo Primário	28
3.2 Objetivos Secundários	28
4. Aspectos Éticos	29
5. Métodos	31
5.1 Desenho do estudo	32
5.2 Participantes	32
5.3 Procedimentos	32
5.4 Instrumentos	33
5.4.1 Questionário sociodemográfico e profissional	33
5.4.2 Avaliação clínica	34
5.4.3 Diagnóstico de MASLD	34
5.4.4 Exames bioquímicos	35
5.4.5 Ultrassonografia hepática	35
5.4.6 Avaliação de Fibrose Hepática	36
5.4.7 Biópsia hepática	37
5.5 Análise Estatística	37
6. Resultados	38
7. Discussão	53
8. Conclusão	62
9. Referências	64
10. Apêndices	73
11. Anexos	82

1. Introdução

Um novo termo para a Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) emergiu nos últimos anos com a intenção de reduzir a estigmatização dos termos “não alcoólica” e “gordurosa”, bem como definir melhor sua fisiopatologia [Rinella et al, 2023]. A nova nomenclatura é referida como: Doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD). No aspecto clínico-patológico, essa condição engloba desde o depósito de gordura nos hepatócitos caracterizada por $\geq 5\%$ de esteatose hepática, até esteatohepatite associada à disfunção metabólica (MASH, anteriormente conhecido como esteatohepatite não alcoólica, EHNA), e os estágios avançados da doença, como fibrose avançada, cirrose hepática e suas complicações e hepatocarcinoma [Chalasani et al, 2018; Eskridge et al, 2023].

O diagnóstico de MASLD inclui a presença de esteatose hepática, sem um consumo de álcool significativo – definido como 140-350g/semana para mulheres e 210-420g/semana para homens – e pelo menos um dos cinco critérios cardiometabólicos a seguir: 1- Índice de massa corpórea (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ [$\geq 23 \text{ kg/m}^2$ na Ásia] OU circunferência da cintura $>94 \text{ cm}$ nos homens ou $>80 \text{ cm}$ nas mulheres, OU ajustados por etnia; 2- Glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg/dL}$ OU glicemia duas horas pós prandial $\geq 140 \text{ mg/dL}$ OU Hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 5.7\%$ OU diabetes tipo 2 (DM2) OU tratamento para diabetes tipo 2; 3- Pressão arterial (PA) $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ OU tratamento com anti-hipertensivo; 4- Triglicérides $\geq 150 \text{ mg/dL}$ OU tratamento com hipolipemiante; e 5- lipoproteína de alta densidade (HDL) $\leq 40 \text{ mg/dL}$ (homens) ou $\leq 50 \text{ mg/dL}$ (mulheres) OU tratamento hipolipemiante. [Rinella et al, 2023; World Health Organization et al, 1999; Alberti et al, 2006]

Por ser um termo mais recente, com critérios diagnósticos diferentes da DHGNA, ainda não existem muitos trabalhos que avaliam a prevalência da MASLD na população. A maioria dos trabalhos publicados avaliaram a prevalência de DHGNA que mostram aumento dos casos globais, com estimativa de 3,6 milhões de novos casos anualmente [Cataldo et al, 2021]. Nos EUA, foi encontrada prevalência de 10–35% de DHGNA; entretanto, essas taxas variam de acordo com a população estudada e a modalidade utilizada para se estabelecer o diagnóstico [Vernon et al, 2011]. No Brasil, um estudo envolveu as 5 macrorregiões brasileiras e avaliou 1280 pacientes com diagnóstico de DHGNA com análise do perfil clínico e histológico da esteatose. A biópsia hepática, realizada em 437 pacientes, revelou que 42% apresentavam esteatose simples, enquanto 58% tinham esteatohepatite não

alcoólica (EHNA). Além disso, 27% dos casos apresentaram fibrose, 15,4% cirrose e 0,7% carcinoma hepatocelular [Cotrim et al, 2016].

A coexistência de DHGNA e Doença Inflamatória Intestinal (DII), está cada vez mais estabelecida na literatura. Alguns trabalhos sugerem que pacientes com DII podem ter risco aumentado de DHGNA como resultado de inflamação crônica, alterações dietéticas ou digestivas, Síndrome Metabólica (SM), predisposição genética, resposta imunológica alterada, uso de medicamentos e alterações na microbiota com aumento da captação de endotoxinas do intestino para o fígado [Karaivazoglou et al, 2020; Chao et al, 2016]. Porém, ainda são escassos os estudos que avaliam a associação de MASLD e DII. A alteração da microbiota tanto na DII quanto na DHGNA/MASLD, além do status inflamatório, são hoje algumas das hipóteses mais plausíveis para associações entre ambas as doenças [Sidhu & Van Der Poorten, 2017; de Groot et al, 2017] e pode justificar uma porcentagem maior de esteatose hepática em pacientes com DII, conforme alguns estudos apontam, variando entre 21,8% a 44% [Sagami et al, 2017; Principi et al, 2018; Bessissow et al, 2016; Gizard et al, 2014; Magri et al, 2019; Likhitsup et al, 2019; Veltkamp et al, 2022; Rodriguez-Duque et al, 2023].

Apesar da maior associação, ainda não há consenso sobre os fatores que aumentam o risco de esteatose hepática nos pacientes com DII. Então, levando em consideração a escassez de pesquisas sobre o tema, este estudo visa avaliar a prevalência da MASLD em pacientes com DII e identificar os fatores associados com essa condição.

2. Justificativa

A DII é caracterizada por estado inflamatório sistêmico [Magro et al, 2017; Maaser et al, 2019]. A disbiose encontrada nesses pacientes pode levar ao possível aumento de risco de MASLD através da translocação bacteriana intestinal, e aumento da entrada de lipopolissacarídeos, ácidos graxos livres e outras toxinas diretamente para o fígado através da veia porta [Sidhu & Van Der Poorten, 2017]. É consenso na literatura que a disbiose na população geral está associada à síndrome metabólica e à MASLD, antes denominada DHGNA [Rinella et al, 2023; Sidhu & Van Der Poorten, 2017]. Como a esteatose hepática pode evoluir para MASH, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, com aumento da morbimortalidade destes pacientes, é imprescindível identificar a prevalência de pacientes com MASLD, bem como os fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia nos pacientes com DII.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Primário

- Avaliar a prevalência de MASLD nos pacientes com DII.
- Identificar as variáveis associadas com MASLD nos pacientes com DII

3.2 Objetivos Secundários

- Comparar as características clínicas e laboratoriais entre os pacientes com DII com MASLD versus pacientes com DII sem MASLD
- Avaliar associação entre MASLD e atividade da DII

4. Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pelo o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (Anexo 1). Todos os pacientes convidados a integrar este estudo foram esclarecidos sobre seus objetivos, resultados esperados e só participaram após o consentimento, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). No preenchimento do questionário, os participantes não foram identificados, preservando seu anonimato.

5. Métodos

5.1 Desenho do estudo

Foi desenvolvido estudo transversal, descritivo, com abordagem quantitativa.

5.2 Participantes

O estudo incluiu pacientes com DII, com ou sem esteatose hepática. Todos os pacientes foram oriundos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Foram elegíveis pacientes atendidos regularmente no ambulatório de DII do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Após caracterização da presença ou ausência de MASLD, através dos critérios clínicos estipulados para o diagnóstico, os pacientes foram divididos em dois grupos principais: Grupo **DII sem MASLD** que continha pacientes com DII sem MASLD e Grupo **DII com MASLD**, que tinha ambas as patologias envolvidas (DII+MASLD).

Critérios de Inclusão

- Indivíduos com diagnóstico de Doença de Crohn (DC) ou Retocolite Ulcerativa (RCU) confirmado por dados clínicos, laboratoriais, endoscópicos, radiológicos e/ou histológicos
- Doença confirmada há mais de 6 meses
- Pacientes com mais de 18 anos de idade, de ambos os sexos

Critérios de Exclusão

- Pacientes que tenham doença hepática concomitante que não seja a MASLD
- Pacientes com IMC < 18,0 kg/m² ou IMC > 40 kg/m²
- Pacientes com ingestão de álcool superior a 30g/d para homens e 20g/dia para mulheres
- Pacientes em uso de prednisona na dose > 20mg/dia

5.3 Procedimentos

O estudo foi realizado em duas etapas. Na primeira fase foram selecionados pacientes do ambulatório de DII e realizada avaliação sociodemográfica e clínica. Na segunda fase, foram solicitados exames laboratoriais

e ultrassonografia (USG) hepática, realizada pelo mesmo observador, para investigação de esteatose hepática e/ou doenças hepáticas concomitantes. A investigação de fibrose hepática foi realizada através de critérios indiretos. Os pacientes que apresentaram alterações nesses escores que não fosse possível afastar fibrose hepática, isto é, NAFLD Fibrosis Score (NFS) > 0,675 e/ou Índice de Fibrose-4 (FIB-4) > 2,67 e pacientes que tinham escores indeterminados ou discordantes, foram elegíveis para realização de biópsia hepática para diagnóstico definitivo de esteato-hepatite e avaliação/quantificação de fibrose hepática. Todos os pacientes com DII com diagnóstico de MASLD, MASH ou fibrose hepática foram encaminhados para realizar acompanhamento no ambulatório de Doença Gordurosa do Fígado do Hospital das Clínicas de Botucatu (HC). Pacientes que apresentassem diagnóstico de outras doenças hepáticas seriam encaminhados a realizar acompanhamento no ambulatório de hepatologia do HC, porém não houve nenhum que se enquadrasse nessa categoria.

5.4 Instrumentos

5.4.1 Questionário sociodemográfico e profissional (Apêndice A)

Foi utilizado questionário específico, elaborado exclusivamente para este estudo, para obtenção de dados sociodemográficos e profissionais, dados relacionados como idade, sexo, etnia, grau de escolaridade, para conhecer melhor a amostra populacional. A elaboração do questionário baseou-se nos questionamentos do censo demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE].

5.4.2 Avaliação clínica (Apêndice A)

A doença de Crohn foi classificada de acordo com a Classificação de Montreal [Satsangi et al, 2006]. A atividade clínica da DC foi realizada através do Índice de *Harvey-Bradshaw* (HBI), um escore desenvolvido na década de 1970 para avaliar o grau de doença em indivíduos com doença de Crohn e que tem sido amplamente utilizado [Best, 2006] e também o Índice de Atividade Inflamatória da doença de Crohn (CDAI). A atividade endoscópica da doença foi baseada no escore *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) [Daperno et al, 2004]. A classificação da RCU foi baseada na Classificação de Montreal [Silverberg et al, 2005] e a atividade da doença foi baseada no Escore de Mayo [Lewis et al, 2008]. Foram avaliadas manifestações extraintestinais da DII como presença de artralgia,

uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, úlcera oral, fístula e abscesso. Foram avaliados o uso de medicamentos atuais e prévios para tratamento da DII, tais como derivados 5-aminossalicílicos, imunossupressores como a azatioprina e o metotrexate, inibidores de janus quinase (JAK) e terapia biológica como infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, golimumabe, vedolizumabe e ustequinumabe. Também foi avaliado quais pacientes trocaram de imunobiológicos.

5.4.3 Diagnóstico de MASLD

Para o diagnóstico de MASLD foi avaliado os pacientes que tinham esteatose hepática e pelo menos 1 critério metabólico a seguir:

- 1- Índice de massa corpórea (IMC) ≥ 25 kg/m² [≥ 23 kg/m² na Asia] OU circunferência da cintura >94 cm nos homens ou >80 cm nas mulheres, OU ajustados por etnia;
- 2- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL OU glicemia duas horas pós prandial ≥ 140 mg/dL OU Hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 5.7\%$ OU diabetes tipo 2 (DM2) OU tratamento para diabetes tipo 2;
- 3- Pressão arterial (PA) $\geq 130/85$ mmHg OU tratamento com anti-hipertensivo;
- 4- Triglicérides ≥ 150 mg/dL OU tratamento com hipolipemiante;
- 5- Lipoproteína de alta densidade (HDL) ≤ 40 mg/dL (homens) ou ≤ 50 mg/dL (mulheres) OU tratamento hipolipemiante. [Rinella et al, 2023; World Health Organization 1999; Alberti et al, 2006]

5.4.4 Exames bioquímicos

Exames bioquímicos como hemograma com contagem de plaquetas, creatinina, ureia, sódio, potássio foram avaliados. Também exames que avaliam função hepática como tempo de atividade de protrombina (TAP), bilirrubinas totais e frações e albumina sérica. Foram realizados exames que avaliam lesão hepática como aspartato aminotransferases (AST) e alanina aminotransferases (ALP) para rastreio de hepatopatias, bem como exames que avaliam lesão de canaliculares (gama glutamil transferase [GGT] e fosfatase alcalina [FA]) para afastar doenças de vias biliares. Para afastar hepatite autoimune foram solicitados anticorpos como fator antinúcleo (FAN), anti-DNA, anticorpos contra a fração microssomal de fígado e rim (anti-LKM1) e Imunoglobulina G (IgG). Exames como anticorpo antimitocôndria

foram solicitados para rastreio de enfermidades hepatobiliares como colangite biliar primária (CBP); sorologias de vírus hepatotróficos como anticorpo contra o vírus da hepatite C (anti-HCV), antígeno e anticorpo do vírus da hepatite B (HBsAg, anti-HBS) e anticorpo contra o vírus da hepatite A (anti-HAV) para afastar hepatites virais. Para avaliação de dislipidemia foi coletado LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total e triglicerídeos; foi solicitado glicemia de jejum e hemoglobina glicada (HbA1C) para avaliação glicêmica. A fim de rastrear doenças com acometimento hepático foram solicitados cobre sérico e ceruloplasmina para doença de Wilson; alfa 1-antitripsina para avaliar deficiência dessa enzima; ferritina, saturação de transferrina, ferro sérico para avaliação de hemocromatose. Caso o paciente apresentasse alguma dessas doenças que não a MASLD, o mesmo seria excluído do estudo e encaminhado para acompanhamento clínico ambulatorial.

5.4.5 Ultrassonografia hepática

O diagnóstico de esteatose hepática por USG tem sensibilidade de 82% a 89% e especificidade de 93% [Bayard et al, 2006] e pode ser classificada [Saverymuttu et al, 1986] em: grau I (leve): aumento da ecogenicidade ou brilho do fígado com visualização normal do diafragma e bordos dos vasos intra-hepáticos; grau II (moderado): aumento da ecogenicidade com discreta atenuação do feixe posterior resultando em dificuldade na visualização do diafragma e vasos intra-hepáticos; e grau III (acentuado): importante aumento da ecogenicidade e marcada atenuação do feixe posterior, impossibilitando a visualização do diafragma e dos vasos intra-hepáticos do lobo direito do fígado. Para a realização do exame ultrassonográfico o paciente foi encaminhado ao setor de ultrassonografia do Hospital das Clínicas de Botucatu. Foi orientado preparo de jejum 6 horas antes ao exame. O aparelho utilizado foi da marca FITLABS modelo FT412.

5.4.6 Avaliação de Fibrose Hepática

Existem métodos indiretos para avaliar fibrose hepática como NAFLD Fibrosis Score (NFS) caracterizado pelo cálculo: $-1,675 + (0,037 \times \text{idade}[\text{anos}]) + (0,094 \times \text{IMC} [\text{kg}/\text{m}^2]) + (1,13 \times \text{IFG}/\text{diabetes} [\text{sim} = 1, \text{no} = 0]) + [0,99 \times \text{AST}/\text{ALT}] - (0,013 \times \text{plaquetas} [\times 10^9/\text{L}]) - (0,66 \times \text{albumina} [\text{g}/\text{dl}])$ [Angulo et al, 2007]. A interpretação deste resulta em: $< -1,455$ se correlaciona ao baixo risco de fibrose F0-F2; entre $-1,455$ e $0,675$: escore indeterminado e $> 0,675$ correlacionado com alto

risco de fibrose F3-F4 [Angulo et al, 2007; Treeprasertsuk et al, 2013]. Outro método para investigar fibrose hepática seria o escore Noninvasive estimate of liver fibrosis (FIB-4) caracterizado pelo cálculo: $(\text{idade} \times \text{AST}) / (\text{plaquetas} \times \sqrt{\text{ALT}})$. Este exame é interpretado da forma a seguir: se $< 1,30$ excluída fibrose avançada; se entre 1,30 e 2,67 zona indeterminada; e se cálculo $> 2,67$ sugestivo de fibrose avançada. [Sterling et al, 2006; Kim et al, 2010; Mcpherson et al, 2017]. Pacientes que tiveram escores maiores que NFS $> 0,675$ e/ou FIB-4 $> 2,67$; e pacientes que tiveram escores indeterminados ou discordantes foi sugerida a biópsia hepática para quantificação da fibrose hepática e avaliação de MASH.

5.4.7 Biópsia hepática

O procedimento para coleta da biópsia foi realizado no setor de ultrassonografia do Hospital das Clínicas de Botucatu. Foi indicado jejum por 8 horas. Os pacientes foram informados da indicação bem como dos riscos do procedimento. Foi realizado o exame por médico da equipe da gastroenterologia clínica deste serviço. O paciente teria a opção de realizar uma sedação leve. Previamente ao exame foi realizada avaliação com ultrassonografia hepática para demarcar o local exato da punção, evitando vasos hepáticos, a vesícula biliar ou sítios extra-hepáticos. Após, o paciente foi encaminhado para sala de recuperação onde permanece em repouso absoluto por 2 horas com avaliação periódica de dados vitais. O material coletado foi encaminhado ao serviço de patologia onde foi avaliada a classificação do estadiamento da fibrose: estágio 1: fibrose perissinusoidal da zona 3 (1a: discreta; 1b: moderada; 1c fibrose portal/periportal isolada); estágio 2: além da fibrose perissinusoidal há fibrose portal; estágio 3: fibrose em ponte; e estágio 4: alteração arquitetural correspondente a cirrose [Brunt et al, 1999; Goodman et al, 2007]. Também foi avaliada a atividade inflamatória pelo *NAFLD Activity Score* (NAS) [Kleiner et al, 2005] que usa 3 critérios para pontuação. Primeiro critério sendo o envolvimento do parênquima por esteatose (critério obrigatório) sendo 0 pontos quando $< 5\%$; 1 ponto quando esse envolvimento está entre 5 a 33%; 2 pontos entre 34 a 66% e 3 pontos quando mais de 66% do parênquima está acometido. Segundo critério sendo considerada a inflamação lobular: 0 pontos se ausente; 1 ponto se discreta; 2 se moderada; e 3 se intensa. Por fim o terceiro critério é baseado na balonização dos hepatócitos: 0 quando ausente; 1 quando discreta; e 2 quando evidente. Logo, a pontuação desta classificação varia

de 0 a 8 e quando maior ou igual a 5 confirma diagnóstico de MASH/EHNA [Brunt et al, 2011].

5.5 Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva para a caracterização da população por meio do cálculo de média e desvio-padrão ou mediana e quartis para as variáveis quantitativas e frequências e proporções para as variáveis qualitativas. Para se estudarem as associações entre as variáveis categóricas foram utilizados os Teste do Qui-Quadrado e Teste Exato de Fisher, quando adequado. Para as variáveis contínuas foi utilizado o Teste de T Student. Foi adotado nível de significância estatístico padrão de $p < 0,05$.

6. Resultados

Foram entrevistados 313 pacientes do ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal. Foram excluídos 76 pacientes pelos critérios de exclusão, 51 pacientes recusaram fazer parte da pesquisa, 7 pacientes não realizaram a ultrassonografia hepática, sendo a amostra final constituída por 179 pacientes.

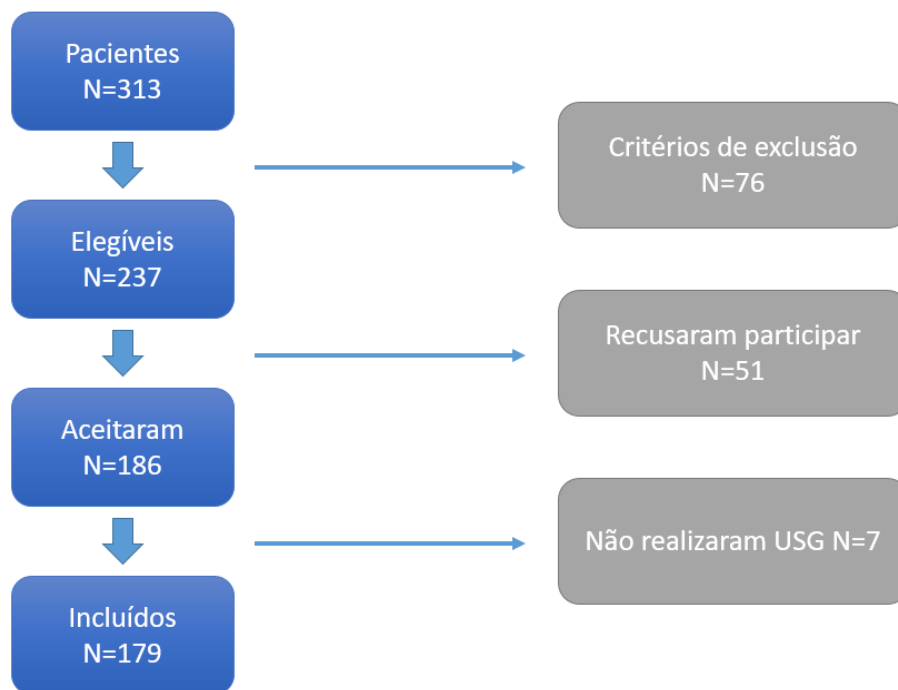


Figura 1. Fluxograma do estudo.

Análise descritiva sociodemográfica do grupo DII dividido por RCU e DC

Dos 179 pacientes com DII incluídos, 95 (53,07%) possuíam RCU e 84 (46,93%) DC. A idade foi de $45,12 \pm 14,39$ anos, mais alta no grupo RCU. Em ambos os grupos, houve predominância do sexo feminino, 71,58% na RCU e 58,33% na DC. A maioria estava em união estável, predominavam pessoas que se autodeclararam brancas e tinham o ensino médio completo. A maior parte dos pacientes com RCU estava inativa em sua profissão (53,68%), diferente dos pacientes com DC (33,33%). Além disso, o primeiro grupo possui escolaridade e renda menor, assim como menor taxa de tabagistas e etilistas sociais, que os pacientes com DC. A minoria consumia bebida alcoólica, mas estes se encontravam dentro da dose permitida para o estudo ($n=49$, 27,37%). A média do IMC foi $26,33 \text{ kg/m}^2$ no geral, 46,37% relataram presença de pelo menos uma comorbidade metabólica, sendo a hipertensão arterial sistêmica (HAS) a mais prevalente em ambos os grupos, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas dos pacientes com DII e divididas entre retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

VARIÁVEIS	DII (n = 179)	RCU (n=95)	DC (n=84)
Idade (anos)	45,12±14,39	47,36±15,15	42,60±13,11
Sexo feminino (%)	117 (65,36)	68 (71,58)	49 (58,33)
Estado Civil, n (%)			
União Estável	101 (56,42)	55 (57,89)	46 (54,76)
Solteiro	56 (31,28)	29 (30,53)	27 (32,14)
Separado / Divórcio	14 (7,82)	55 (57,89)	7 (8,33)
Viúvo	8 (4,47)	4 (4,21)	4 (4,76)
Estado Civil, n (%)			
União estável	100 (55,87)	55 (57,89)	45 (53,57)
Outros	79 (44,13)	40 (42,11)	39 (46,43)
Escolaridade, n (%)			
Fundamental Incompleto	35 (19,55)	25 (26,32)	10 (11,90)
Fundamental Completo	14 (7,82)	10 (10,53)	4 (4,76)
Médio Incompleto	6 (3,35)	3 (3,16)	3 (3,57)
Médio Completo	65 (36,31)	33 (34,74)	32 (38,10)
Superior incompleto	19 (10,61)	10 (10,53)	9 (10,7)
Superior completo	26 (14,53)	9 (9,47)	17 (20,24)
Pós-graduação incompleto	1 (0,56)	0	1 (1,19)
Pós-graduação completo	13 (7,26)	5 (5,26)	8 (9,52)
Escolaridade, n (%)			
Fundamental	49 (27,37)	35 (36,84)	14 (16,67)
Médio	71 (39,66)	36 (37,39)	35 (41,67)
Superior	59 (32,96)	24 (25,26)	35 (41,67)
Etnia, n (%)			
Branco	132 (73,74)	71 (74,74)	61 (72,62)
Pardo	34 (18,99)	17 (17,89)	17 (20,24)
Preto	13 (7,26)	7 (7,37)	6 (7,14)
Profissão, n (%)			
Ativo	99 (55,31)	44 (46,32)	55 (65,48)
Inativo	80 (44,69)	51 (53,68)	21 (33,33)
Renda Familiar, n (%)			
Menos de 1 salário-mínimo	3 (1,69)	2 (2,11)	1 (1,20)
1 a 2 salários-mínimos	59 (33,15)	38 (40,00)	21 (25,30)
2 a 3 salários-mínimos	67 (37,64)	34 (35,79)	33 (39,76)
3 ou + salários-mínimos	49 (27,53)	21 (22,11)	28 (33,73)
Etilismo social, n (%)	49 (27,53)	20 (21,05)	29 (34,52)
Tabagismo, n (%)	13 (7,26)	3 (3,16)	10 (11,90)
Comorbidades, n (%)			
Diabetes mellitus	83 (46,37)	45 (47,37)	38 (45,24)
Hipertensão arterial sistêmica	22 (12,29)	16 (16,84)	6 (7,14)
Dislipidemia	35 (19,55)	20 (21,05)	15 (17,86)
Hipotireoidismo	26 (14,53)	16 (16,84)	10 (11,90)
Hipertireoidismo	10 (5,59)	6 (6,32)	4 (4,76)
Hipertireoidismo	1 (0,56)	1 (1,05)	0
Outra doença autoimune	34 (18,99)	17 (17,89)	17 (20,24)
Índice de Massa corporal (kg/m²)	26,33±4,48	26,13±4,67	26,56±4,27

Dados apresentados em n (%) e média (DP)

Análise descritiva das características clínicas da DII separadas por RCU e

DC

De acordo com a análise das características da DII foi possível observar

que o tempo entre o diagnóstico dos pacientes até a data da entrevista foi de $11,12 \pm 8,04$ anos no grupo RCU e $10,61 \pm 7,61$ anos no grupo DC. Destaca-se que dos pacientes com RCU, apenas 3 (3,16%) já realizaram cirurgia devido à DII e apenas 1 paciente é ostomizado (1,05%). A maioria dos pacientes apresentava pancolite (55,79%). Em relação ao escore de Mayo, observou-se média de $2,67 \pm 2,53$ pontos (Tabela 2).

A análise dos dados revelou que 72 (40,45%) pacientes com DII incluídos no estudo apresentaram atividade clínica. No grupo RCU, este percentual foi de 55,79%, sendo que a maioria dos pacientes ($n=37$, 38,54%) apresentou atividade clínica leve da doença, de acordo com o escore de Mayo. Ainda conforme este escore, 43 (44,79%) pacientes com RCU estavam em remissão clínica. Com relação à atividade endoscópica, a colonoscopia revelou que a maioria dos pacientes (41,05%) foi classificada como Mayo 2, compatível com atividade moderada. A prevalência de complicações (artralgia, uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, úlcera aftóide oral, fístula ou fissura anal, nova fístula e abscesso) da RCU foi de 36,84%, menor quando comparado com o grupo DC (78,57%). As manifestações extraintestinais (MEI) foram as mais prevalentes, com 25,26% dos pacientes relatando esse tipo de complicação.

No grupo DC foram observadas algumas diferenças notáveis, como o número maior de pacientes que já passaram por alguma intervenção cirúrgica (51,19%), sendo a enterectomia a mais realizada (35,71%), e a prevalência da DC perianal no grupo, considerado fenótipo mais grave da doença, presente em 20,24%. Com relação ao fenótipo dos pacientes, mostrado pela Classificação de Montreal, temos prevalência de pacientes diagnosticados entre 17-40 anos (63,86%), com acometimento ileocolônico da doença (51,81%) e comportamento penetrante (45,78%). Os pacientes deste grupo apresentaram HBI médio de $3,93 \pm 3,25$ e CDAI de $89,84 \pm 74,33$, sendo que 77,11% encontravam-se em remissão clínica de acordo com o CDAI. Com relação à colonoscopia, 61,73% apresentavam-se em remissão endoscópica no momento da avaliação (Tabela 2).

Com relação à atividade da doença, a presença de atividade clínica de acordo com os escores utilizados foi de 55,79% no grupo RCU e 22,89% no grupo DC. A atividade endoscópica esteve presente em 61,05% no grupo RCU e 37,35% na DC. A atividade histológica foi observada em 39,68% na RCU e 34,62% na DC, conforme demonstrado na tabela 2.

Tabela 2. Características clínicas da DII divididas por retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

VARIÁVEIS	DII (n = 179)	RCU (n = 95)	DC (n = 84)
Tempo de diagnóstico (anos)	10,88±7,82	11,12±8,04	10,61±7,61
HBI (pontos)		-	3,93±3,25
CDAI (pontos)		-	89,84±74,33
Mayo (pontos)		2,67±2,53	-
Cirurgia prévia, n (%)	46 (25,70)	3 (3,16)	43 (51,19)
Tipo de cirurgia prévia, n (%)			
Perianal	18 (10,06)	1 (1,05)	17 (20,24)
Enterectomia	32 (17,88)	2 (2,11)	30 (35,71)
Ostomia, n (%)	5 (2,79)	1 (1,05)	4 (4,76)
Complicação, n (%)	101 (56,42)	35 (36,84)	66 (78,57)
Artralgia	61 (34,08)	20 (21,05)	41 (48,81)
Uveíte	11 (6,15)	1 (1,05)	10 (11,90)
Eritema Nodoso	6 (3,35)	3 (3,16)	3 (3,57)
Pioderma	3 (1,68)	3 (3,16)	0
Úlcera oral	16 (8,94)	3 (3,16)	13 (15,48)
Abscesso	18 (10,06)	0	18 (21,43)
MEI	77 (43,02)	24 (25,26)	53 (63,10)
Classificação CDAI, n (%)			
Remissão			64 (77,11)
Leve			12 (14,46)
Moderada			7 (8,43)
Grave			0
Montreal A, n (%)			
1			6 (7,23)
2			53 (63,86)
3			24 (28,93)
Montreal L, n (%)			
1			24 (28,92)
2			16 (19,28)
3			43 (51,81)
Montreal B, n (%)			
1			23 (27,71)
2			22 (26,51)
3			38 (45,78)
Acometimento perianal, n (%)			40 (48,19)
Extensão RCU, n (%)			
Pancolite		53 (55,79)	
Hemicolite esquerda		31 (32,63)	
Distal		11 (11,58)	
Classificação Mayo, n (%)			
Remissão		43 (44,79)	
Leve		37 (38,54)	
Moderada		14 (14,58)	
Grave		2 (2,08)	
Atividade Clínica, n (%)	72 (40,45)	53 (55,79)	19 (22,89)
Atividade Endoscópica, n (%)	89 (49,70)	58 (61,05)	31 (37,35)
Classificação Endoscópica, n (%)			
Remissão	87 (49,43)	37 (38,95)	50 (61,73)
Leve	24 (13,64)	12 (12,63)	11 (13,58)
Moderada	50 (28,41)	39 (41,05)	11 (13,58)
Grave	15 (8,53)	7 (7,37)	8 (9,88)
Atividade Histológica, n (%)	43 (37,39)	25 (39,68)	18 (34,62)

Dados apresentados em n (%) e média (DP); Abreviações: HBI: Índice de Harvey-Bradshaw; CDAl: Índice de Atividade Inflamatória da doença de Crohn; MEI: Manifestação extraintestinal; RCU: Retocolite ulcerativa

Análise descritiva do uso atual e prévio de medicamentos para DII nos grupos RCU e DC

Nesta análise foi possível observar que no grupo RCU, 43,16% dos pacientes faziam uso de salicílicos orais e 26,32% de azatioprina, enquanto no grupo DC, 45,24% faziam uso de azatioprina. No total, 35,79% no grupo RCU e 71,43% na DC estavam em uso de algum imunobiológico, sendo que no grupo RCU o biológico mais utilizado foi o Infiximabe (21,05%) e no grupo DC o Adalimumabe (45,24%). Mais da metade dos pacientes de ambos os grupos (61,05% na RCU e 64,29% na DC) já fizeram uso de corticosteroide em algum momento anterior. No grupo RCU, além dos corticosteroides, os medicamentos mais comumente utilizados previamente pelos pacientes foram salicílicos orais (45,26%) e supositórios (35,79%), seguidos pela azatioprina (33,68%). Com relação aos medicamentos biológicos, 16,84% já haviam feito uso de algum biológico, sendo o Infiximabe o biológico prévio mais utilizado (9,47%). No grupo DC, destaca-se o uso prévio de salicílicos orais (51,19%) e azatioprina (47,62%) além dos corticoides. Em relação aos biológicos previamente utilizados por 39,29% dos pacientes, destaca-se o Infiximabe (25%) e o Adalimumabe (22,62%). Dos 179 pacientes, 61 (34,08%) pacientes já realizaram algum tratamento prévio com antibióticos, sendo que o grupo RCU tinham 26 (27,37%) e o grupo DC de 35 (41,67%), conforme demonstrado na tabela 3.

Tabela 3. Uso prévio e atual de medicamentos pelos portadores de DII.

VARIÁVEIS	DII (n = 179)	RCU (n = 95)	DC (n = 84)
USO PRÉVIO, n (%)			
Corticosteroide	112 (62,57)	58 (61,05)	54 (64,29)
Budesonida	9 (5,03)	4 (4,21)	5 (5,95)
Salicílico oral	86 (48,04)	43 (45,26)	43 (51,19)
Salicílico supositório	39 (21,79)	34 (35,79)	5 (5,95)
Sulfassalazina	45 (25,14)	28 (29,47)	17 (20,24)
Azatioprina	72 (40,22)	32 (33,68)	40 (47,62)
Metotrexate	9 (5,03)	5 (5,26)	4 (4,76)
Infiximabe	30 (16,76)	9 (9,47)	21 (25,00)
Adalimumabe	26 (14,53)	7 (7,37)	19 (22,62)
Certolizumabe	3 (1,68)	0	3 (3,57)
Vedolizumabe	4 (2,23)	1 (1,05)	3 (3,57)
Ustequinumabe	2 (1,12)	0	2 (2,38)
Biológico	49 (27,37)	16 (16,84)	33 (39,29)

Antibiótico	61 (34,08)	26 (27,37)	35 (41,67)
USO ATUAL, n (%)			
Corticosteroide	28 (15,64)	20 (21,05)	8 (9,52)
Budesonida oral	0	0	0
Salicílico oral	45 (25,14)	41 (43,16)	4 (4,76)
Salicílico supositório	26 (14,53)	26 (27,37)	5 (5,95)
Sulfassalazina	0	0	0
Azatioprina	63 (35,20)	25 (26,32)	38 (45,24)
Metotrexate	5 (2,79)	3 (3,16)	2 (2,38)
Infliximabe	41 (22,91)	20 (21,05)	21 (25,00)
Adalimumabe	34 (18,99)	4 (4,21)	30 (35,71)
Certolizumabe	4 (2,23)	1 (1,05)	3 (3,57)
Vedolizumabe	7 (3,91)	6 (6,32)	1 (1,19)
Ustequinumabe	6 (3,35)	0	6 (7,14)
Biológico	94 (52,51)	34 (35,79)	60 (71,43)
Antibiótico	3 (1,68)	0	3 (3,57)
Troca de biológico, n (%)	42 (23,46)	15 (15,79)	27 (32,14)

Dados apresentados em n (%)

Análise comparativa sociodemográficas dos pacientes com DII, divididos nos grupos DII sem MASLD e DII com MASLD

Dos 179 pacientes incluídos no estudo, 72 (40,22%) possuíam MASLD. Quando comparados os dados dos dois grupos, o grupo com DII sem MASLD com 107 pacientes e o grupo com DII com MASLD (DII+MASLD) com 72 pacientes, o único quesito que teve diferença estatística foi a idade. A média foi menor no grupo DII sem MASLD ($42,98 \pm 15,17$ anos) em relação ao grupo DII com MASLD ($48,31 \pm 12,58$ anos). Os dados de sexo e estado civil se mantiveram em proporção semelhante em ambos os grupos: o sexo feminino e a união estável foram as maiores prevalências. Em relação ao grau de escolaridade, a maior parte dos entrevistados possuía ensino médio completo (55,38% no grupo DII sem MASLD, 40,28% no grupo DII com MASLD). Brancos foram a maioria em ambos os grupos: 80 (74,77%) pacientes no grupo DII sem MASLD e 52 (72,22%) pacientes no grupo DII com MASLD. Em relação a situação profissional, 57 (53,27%) no grupo DII sem MASLD e 42 (58,33%) no grupo DII com MASLD se encontram ativos. Entre os dois grupos, não houve diferença estatística entre os pacientes que consumiam bebida alcoólica. Em relação aos tabagistas, menos que 10% em ambos os grupos eram usuários de tabaco (Tabela 4).

Tabela 4. Características sociodemográficas dos pacientes com DII divididos entre ausência ou presença de MASLD.

VARIÁVEIS	DII (n = 179)	DII sem MASLD (n= 107)	DII com MASLD (n= 72)	P
Idade (anos)	45,12±14,39	42,98±15,17	48,31±12,58	0,0148
Sexo Feminino, n (%)	117 (65,36)	76 (71,03)	41 (56,94)	0,0522
Estado Civil, n (%)				
União Estável	101 (56,42)	56 (52,34)	45 (62,50)	0,4203
Solteiro	56 (31,28)	37 (34,58)	19 (26,39)	
Separado	14 (7,82)	10 (9,35)	4 (5,56)	
Viúvo	8 (4,47)	4 (3,74)	4 (5,56)	
Estado Civil, n (%)				
União estável	79 (44,13)	55 (51,40)	45 (62,50)	0,1426
Outros	100 (55,87)	52 (48,60)	27 (37,50)	
Escolaridade, n (%)				
Fundamental Incompleto	35 (19,55)	21 (19,63)	14 (19,44)	0,7079
Fundamental Completo	14 (7,82)	9 (8,41)	5 (6,94)	
Médio Incompleto	6 (3,35)	3 (2,80)	3 (4,17)	
Médio Completo	65 (36,31)	36 (55,38)	29 (40,28)	
Superior incompleto	19 (10,61)	13 (12,15)	6 (8,33)	
Superior completo	26 (14,53)	15 (14,02)	11 (15,28)	
Pós-graduação incompleto	1 (0,56)	0	1 (1,39)	
Pós-graduação completo	13 (7,26)	10 (9,34)	3 (4,17)	
Escolaridade, n (%)				
Fundamental	49 (27,37)	30 (28,04)	19 (26,39)	0,5319
Médio	71 (39,66)	39 (36,45)	32 (44,44)	
Superior	59 (32,96)	38 (35,51)	21 (29,17)	
Etnia, n (%)				
Branco	132 (73,74)	80 (74,77)	52 (72,22)	0,8866
Pardo	34 (18,99)	20 (18,69)	6 (8,33)	
Negro	13 (7,26)	7 (6,54)	14 (19,44)	
Profissão, n (%)				
Ativo	99 (55,31)	57 (53,27)	42 (58,33)	0,5041
Inativo	80 (44,69)	50 (46,73)	30 (41,67)	
Profissão, n (%)				
Afastado	14 (7,82)	7 (6,54)	7 (9,72)	0,4159
Aposentado	28 (15,64)	16 (14,95)	12 (16,67)	
Ativo	99 (55,31)	57 (53,27)	42 (58,33)	
Sem profissão	38 (21,23)	27 (25,23)	11 (15,28)	
Renda Familiar, n (%)				
Menos de 1 salário-mínimo	3 (1,69)	3 (2,80)	0	0,2958
1 a 2 salários-mínimos	59 (33,15)	36 (33,64)	23 (32,39)	
2 a 3 salários-mínimos	67 (37,64)	36 (33,64)	31 (43,66)	
3 ou + salários-mínimos	49 (27,53)	32 (29,91)	17 (23,94)	
Etilismo social, n (%)	49 (27,53)	24 (22,43)	25 (34,72)	0,0705
Tabagismo, n (%)	13 (7,26)	6 (5,61)	7 (9,72)	0,2983

Dados apresentados em n (%) e média (DP)

Análise comparativa das características clínicas da DII nos grupos DII sem MASLD e DII com MASLD

O tempo de diagnóstico no grupo DII sem MASLD foi de 9,70±7,39 anos e no grupo DII com MASLD 13,34±8,22 (p=0,0535). Em ambos os grupos houve predomínio de pacientes com RCU (p=0,8099). Não houve diferença com relação à

extensão da doença ou atividade clínica entre os grupos. Grande parte dos pacientes relatava alguma complicação da doença ($p=0,4655$), sendo as MEI as mais prevalentes. A minoria dos pacientes encontrava-se em atividade clínica (43,40% vs. 36,11%), conforme mostrado na Tabela 5.

Sobre os escores usados na RCU, a pontuação do escore de Mayo foi de $2,70\pm 2,35$ no grupo DII sem MASLD e de $3,55\pm 2,85$ no grupo DII com MASLD ($p=0,7258$). Nota-se em ambos os grupos o predomínio de pancolite, com 51,79% no grupo DII sem MASLD vs 61,54% no grupo DII com MASLD. Já os escores para DC, o HBI apontou valor de $4,18\pm 3,49$ no grupo DII sem MASLD e $3,55\pm 2,85$ no grupo DII com MASLD; e o escore CDAI foi apontado valores de $96,18\pm 78,32$ no grupo DII sem MASLD e $80,24\pm 67,89$ no grupo DII com MASLD. Em relação a extensão de acometimento da DC, em ambos os grupos prevalecem o acometimento ileocolônico (Montreal L3) sendo 56% no grupo DII sem MASLD e 45,45% DII com MASLD.

Tabela 5. Características clínicas divididas entre pacientes com DII na ausência ou presença de MASLD.

VARIÁVEIS	DII (n = 179)	DII sem MASLD (n= 107)	DII com MASLD (n= 72)	P
DII, n (%)				
DC	84 (46,93)	51 (47,66)	33 (45,83)	0,8099
RCU	95 (53,07)	56 (52,34)	39 (54,17)	
Tempo de diagnóstico	10,88±7,82	9,70±7,39	12,64±8,17	0,0535
HBI (pontos)	3,93±3,25	4,18±3,49	3,55±2,85	0,1161
CDAI (pontos)	89,84±74,33	96,18±78,32	80,24±67,89	0,5069
Mayo (pontos)	2,67±2,53	2,70±2,35	2,64±2,80	0,7258
Cirurgia prévia, n (%)	46 (25,70)	28 (26,17)	18 (25,00)	0,8608
Cirurgia prévia, n (%)				
Perianal	18 (10,06)	12 (11,21)	6 (8,33)	0,5296
Enterectomia	32 (17,88)	18 (16,82)	14 (19,44)	0,6535
Ostomia, n (%)	5 (2,79)	4 (3,74)	1 (1,39)	0,6495
Complicação, n (%)	101 (56,42)	58 (54,21)	43 (59,72)	0,4655
Artralgia	61 (34,08)	32 (29,91)	29 (40,28)	0,1511
Uveíte	11 (6,15)	5 (4,67)	6 (8,33)	0,3174
Eritema Nodoso	6 (3,35)	5 (4,67)	1 (1,39)	0,4038
Pioderma	3 (1,68)	2 (1,87)	1 (1,39)	1,0000
Úlcera oral	16 (8,94)	12 (11,21)	4 (5,56)	0,2858
Abscesso	18 (10,06)	13 (12,15)	5 (6,94)	0,2562
MEI	77 (43,02)	44 (41,12)	33 (45,83)	0,5324
Classificação CDAI, n (%)				
Remissão	64 (77,11)	37 (74,00)	27 (81,82)	0,6941
Leve	12 (14,46)	8 (16,00)	4 (12,12)	
Moderada	7 (8,43)	5 (10,00)	2 (6,06)	
Grave	0	0	0	
Montreal A, n (%)				
1	6 (7,23)	6 (12,00)	0	0,1109
2	53 (63,86)	31 (62,00)	22 (66,67)	
3	24 (28,93)	13 (26,00)	11 (33,33)	
Montreal L, n (%)				
1	24 (28,92)	12 (24,00)	12 (36,36)	0,4696
2	16 (19,28)	10 (20,00)	6 (18,18)	
3	43 (51,81)	28 (56,00)	15 (45,45)	

Montreal B, n (%)				
1	23 (27,71)	16 (32,00)	7 (21,21)	0,4067
2	22 (26,51)	11 (22,00)	11 (33,33)	
3	38 (45,78)	23 (46,00)	15 (45,45)	
Perianal, n (%)	40 (35,71)	25 (37,88)	15 (32,61)	0,5669
Extensão RCU, n (%)				
Pancolite	53 (55,79)	29 (51,79)	24 (61,54)	0,6411
Hemicolite esquerda	31 (32,63)	20 (35,71)	11 (28,21)	
Distal	11 (11,58)	7 (12,50)	4 (10,26)	
Classificação Mayo, n (%)				
Remissão	43 (44,79)	24 (42,11)	19 (48,72)	0,2399
Leve	37 (38,54)	25 (43,86)	12 (30,77)	
Moderada	14 (14,58)	8 (14,04)	6 (15,38)	
Grave	2 (2,08)	6 (8%)	2 (5,13)	
Atividade Clínica, n (%)	72 (40,45)	46 (43,40)	26 (36,11)	0,6131
Atividade Endoscópica, n (%)	89 (49,70)	53 (50,00)	36 (50,00)	1,0
Atividade Endoscópica, n (%)				
Remissão	87 (49,43)	51 (48,57)	36 (50,70)	0,3877
Leve	24 (13,64)	10 (9,52)	14 (19,72)	
Moderada	50 (28,41)	32 (30,48)	18 (25,35)	
Grave	15 (8,53)	12 (11,43)	8 (4,23)	
Atividade Histológica, n (%)	43 (37,39)	31 (43,06)	12 (27,91)	0,1043

Dados apresentados em n (%) e média (DP); Abreviações: DC: Doença de Crohn; RCU: Retocolite Ulcerativa; HBI: Índice de Harvey-Bradshaw; CDAI: Índice de Atividade Inflamatória da doença de Crohn; MEI: Manifestação extraintestinal

Análise comparativa das medicações usadas, no momento da entrevista ou previamente, para tratamento da DII, divididos pela ausência ou presença de MASLD

Foi observada diferença estatística entre os grupos com relação ao uso atual de budesonida ($p=0,0314$) e sulfassalazina ($p=0,0153$) (Tabela 6). A medicação prévia mais utilizada em ambos os grupos foram os corticosteroides (60,75% vs 65,28%, $p=0,5391$), enquanto os medicamentos mais comumente utilizados pelos pacientes no momento da entrevista foram os biológicos (51,40% e 54,17%, $p=0,7164$), azatioprina (31,78% e 40,28%, $p=0,2428$) e salicílicos orais (29,91% e 18,06%, $p=0,0731$). Dos pacientes em uso de Vedolizumabe, apenas 1 (0,93%) não apresentava MASLD e 6 (8,33%) apresentavam, sendo esta uma diferença estatística significativa. Não se observou diferença estatística entre o uso de demais medicações entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6. Uso atual e prévio de medicamentos pelos portadores de DII dividido entre ausência ou presença de MASLD.

VARIÁVEIS	DII (n = 179)	DII sem MASLD (n= 107)	DII com MASLD (n= 72)	P
USO PRÉVIO, n (%)				
Corticosteroide	112 (62,57)	65 (60,75)	47 (65,28)	0,5391
Budesonida	9 (5,03)	2 (1,87)	7 (9,72)	0,0314
Salicílico oral	45 (25,14)	46 (42,99)	40 (55,56)	0,0990

Salicílico supositório	39 (21,79)	19 (17,76)	20 (27,78)	0,1113
Sulfassalazina	45 (25,14)	20 (18,69)	25 (34,72)	0,0153
Azatioprina	72 (40,22)	43 (40,19)	29 (40,28)	0,9903
Metotrexate	9 (5,03)	4 (3,74)	5 (6,94)	0,4876
Infliximabe	30 (16,76)	17 (15,89)	13 (18,06)	0,7034
Adalimumabe	26 (14,53)	15 (14,02)	11 (15,28)	0,8147
Certolizumabe	3 (1,68)	2 (1,87)	1 (1,39)	1,0000
Vedolizumabe	4 (2,23)	3 (2,80)	1 (1,39)	0,6495
Ustequinumabe	2 (1,12)	0	2 (2,78)	0,1604
Biológico	49 (27,37)	27 (25,23)	22 (30,56)	0,4336
Antibiótico	61 (34,08)	37 (34,58)	24 (33,33)	0,8631
USO ATUAL, n (%)				
Corticosteroide	28 (15,64)	17 (15,89)	11 (15,28)	0,9123
Budesonida oral	0	0	0	-
Salicílico oral	45 (25,14)	32 (29,91)	13 (18,06)	0,0731
Salicílico supositório	26 (14,53)	16 (14,95)	10 (13,89)	0,8429
Sulfassalazina	0	0	0	-
Azatioprina	63 (35,20)	34 (31,78)	29 (40,28)	0,2428
Metotrexate	5 (2,79)	2 (1,87)	3 (4,17)	0,3928
Infliximabe	41 (22,91)	24 (22,43)	17 (23,61)	0,8537
Adalimumabe	34 (18,99)	21 (19,63)	13 (18,06)	0,7928
Certolizumabe	4 (2,23)	2 (1,87)	2 (2,78)	1,0000
Vedolizumabe	7 (3,91)	1 (0,93)	6 (8,33)	0,0175
Ustequinumabe	6 (3,35)	5 (4,67)	1 (1,39)	0,4038
Biológico	94 (52,51)	55 (51,40)	39 (54,17)	0,7164
Antibiótico	3 (1,68)	3 (2,80)	0	0,2746
Troca de biológico, n (%)	42 (23,46)	24 (22,43)	18 (25,0)	0,6907

Dados apresentados em n (%)

Análise comparativa das características metabólicas dos pacientes com DII, divididos entre ausência ou presença de MASLD

Com relação às características clínicas, a presença de comorbidades associadas à patologia de base foi elevada em ambos os grupos. No grupo DII sem MASLD, 40,19% dos pacientes relataram possuir alguma comorbidade, enquanto no grupo DII com MASLD, esse percentual foi de 55,56%. As comorbidades que apresentaram diferença estatística entre os grupos foram: diabetes melitus ($p=0,0043$), hipertensão arterial sistêmica ($p=0,0023$) e a dislipidemia ($p=0,0011$) (Tabela 7). É importante destacar que a categoria “dislipidemia” incluiu pacientes que relataram ou tinham histórico de alterações nos níveis de colesterol HDL, LDL e triglicerídeos.

Quando avaliado o IMC, o grupo DII com MASLD teve valor absoluto maior comparado ao grupo DII sem MASLD, apontando para a importância do excesso de peso na fisiopatologia da doença, $p<0,0001$. A prevalência de sobrepeso e obesidade nessa população também foi maior (Tabela 7).

Em relação aos exames bioquímicos envolvidos nos critérios da Síndrome Metabólica, nota-se diferença significativa entre os grupos nos seguintes exames: glicemia de jejum, hemoglobina glicada, triglicerídeos, HDL-Colesterol e insulina basal, conforme apontado na Tabela 7.

Tabela 7. Características metabólicas dos pacientes com DII divididos entre ausência ou presença de MASLD.

VARIÁVEIS	DII (n 179)	DII sem MASLD (n 107)	DII com MASLD (n 72)	P
Comorbidades, n (%)	83 (46,37)	43 (40,19)	40 (55,56)	0,0432
DM	22 (12,29)	7 (6,54)	15 (20,83)	0,0043
HAS	35 (19,55)	13 (12,15)	22 (30,56)	0,0023
Dislipidemia	26 (14,53)	8 (7,48)	18 (25,00)	0,0011
Hipotireoidismo	10 (5,59)	6 (5,61)	4 (5,56)	1,0000
Hipertireoidismo	1 (0,56)	1 (0,93)	0	1,0000
Outra doença autoimune	34 (18,99)	19 (17,76)	15 (20,83)	0,6069
Esteatose hepática	75 (41,90)	3 (2,80)	72 (100)	< 0,0001
Crítérios metabólicos, n (%)				
IMC >25 ou cc abd > 94H 80M	121 (67,60)	55 (51,40)	66 (91,67)	< 0,0001
Glic>100 ou HBA1c>5,7 ou DM2	57 (31,84)	20 (18,69)	37 (51,39)	< 0,0001
Pressão arterial > 130x85 ou HAS	35 (19,55)	13 (12,15)	22 (30,56)	0,0023
Triglicerídeos>150 ou tratamento	59 (32,96)	20 (18,69)	39 (54,17)	< 0,0001
HDL < 40H 50M	64 (35,75)	28 (26,17)	36 (50,00)	0,0011
IMC	26,33±4,48	24,47±4,02	29,11±3,63	<0,0001
IMC, n (%)				
Desnutrido	3 (1,68)	3 (2,80)	0	<0,0001
Eutrófico	63 (35,20)	55 (51,40)	8 (11,11)	
Sobrepeso	80 (44,69)	41 (38,32)	39 (54,17)	
Obesidade	33 (18,44)	8 (7,48)	25 (34,72)	
IMC, n (%)				
Desnutrido	3 (1,68)	3 (2,80)	0	< 0,0001
Eutrófico	63 (35,20)	55 (51,40)	8 (11,11)	
Sobrepeso/Obeso	113 (63,13)	49 (45,79)	64 (88,89)	
Resistência insulínica, n (%) **	63 (36,42)	20 (19,42)	43 (61,43)	< 0,0001
Glicemia jejum (mg/dL)	92,45±21,37	87,26±17,88	100,09±23,79	<0,0001
Hemoglobina glicada (%)	5,50±0,79	5,35±0,59	5,71±0,98	0,0010
Triglicerídeos (mg/dL)	147,04±90,06	117,56±59,87	186,89±107,54	<0,0001
Colesterol total (mg/dL)	193,12±41,73	189,83±37,07	197,58±47,22	0,2540
LDL-colesterol (mg/dL)	109,77±36,85	108,79±32,09	111,11±42,74	0,7025
HDL-colesterol (mg/dL)	54,46±16,10	57,01±15,31	51,00±16,61	0,0098
Insulina basal (micro IU/mL)	9,59±6,21	7,52±4,21	12,29±7,30	<0,0001

Dados apresentados em n (%) / ** Identificada resistência insulina por escore de HOMA-IR > 2,5 // Abreviações: DM: Diabetes mellitus / DM2: Diabetes mellitus tipo 2 / HAS: Hipertensão arterial sistêmica / IMC: Índice de massa corporal / cc abd: circunferência da cintura abdominal / H: homem / M: mulher / Glic: Glicose de jejum /

Análise comparativa dos exames bioquímicos dos pacientes com DII, divididos pela ausência ou presença de MASLD

Na avaliação dos parâmetros laboratoriais, alguns exames tiveram diferença estatística entre os grupos, são eles: hematócrito (p=0,0035), hemoglobina

(p=0,0030), creatinina (p=0,0170), PCR (p=0,0444), AST (p=0,0033), ALT (p=<0,0001), GamaGT (p=<0,0001) e ferritina (p=0,0003) (Tabela 8).

Tabela 8. Exames bioquímicos dos pacientes com DII divididos pela ausência ou presença de MASLD.

VARIÁVEIS	Valores de referência	DII sem MASLD (n = 107)	DII com MASLD (n 72)	P
Hematócrito (%)	36 - 46	40,79±4,40	42,85±4,82	0,0035
Hemoglobina (g/dL)	12 - 15	13,63±1,58	14,38±1,71	0,0030
Plaquetas (/mm ³)	140.000 - 440.000	279.769±86.243	279.569±90.853	0,9882
Leucócitos (/mm ³)	4.000 - 10.000	7258,32±2656,26	7565,28±2481,55	0,4250
Ureia (mg/dL)	15 - 37	28,88±9,30	31,14±9,07	0,1096
Creatinina (mg/dL)	0,52 - 1,04	0,74±0,18	0,80±0,22	0,0170
Sódio (mmol/L)	134 - 145	138,98±2,38	137,76±11,57	0,4448
Potássio (mmol/L)	3,5 - 5,1	4,43±0,37	4,36±0,37	0,2094
PCR (mg/dL)	< 1	2,15±5,70	3,17±14,38	0,0444
VHS (mm/h)	0 - 20	23,12±23,58	22,27±21,71	0,7896
AST / TGO (U/L)	H < 59 // M < 36	24,63±7,84	28,63±14,95	0,0033
ALT / TGP (U/L)	H < 50 // M < 35	20,23±9,83	29,19±20,03	<0,0001
FA (U/L)	36 - 126	69,09±27,13	73,71±22,15	0,1905
GGT (U/L)	H 15-73 // M 12-43	28,64±18,53	46,57±44,16	<0,0001
BT (mg/dL)	0,2 - 1,3	0,78±0,32	0,79±0,30	0,8671
BI (mg/dL)	< 1,1	0,49±0,30	0,46±0,26	0,4980
BD (mg/dL)	< 0,3	0	0,01±0,03	-
Albumina (g/dL)	3,5 - 5,0	4,24±0,45	4,23±0,37	0,8467
RNI		1,04±0,21	1,02±0,19	0,6246
Ferritina (ng/dL)	H 22-322 // M 10-291	88,47±109,13	180,95±319,13	0,0003
Ferro (ng/dL)	H 75-175 // M 65-165	83,78±42,41	83,80±43,87	0,9974
TSH (micro IU/mL)	0,4-4,0	1,85±0,98	2,20±2,04	0,0605

Dados apresentados em média (DP). H: homem. M: mulher

Análise comparativa das características ultrassonográficas dos pacientes com DII, divididos por ausência e presença de MASLD

Em relação à ultrassonografia hepática dos pacientes, não houve diferença estatística entre os diâmetros dos lobos direito e esquerdo. Considerando o grau de esteatose hepática, nos 107 pacientes com DII sem MASLD apenas 3 pacientes apresentavam esteatose hepática de grau leve, porém não se enquadraram na MASLD por não possuírem critérios metabólicos. No grupo DII com MASLD 41,67% apresentaram esteatose de grau leve, 44,44% moderado e 13,89% intenso. Em relação às bordas hepáticas, 97,20% dos pacientes do grupo DII sem MASLD apresentaram bordas finas e 2,80% bordas semirrombas. Nos pacientes com MASLD, observou-se que 84,72% dos pacientes apresentaram bordas finas e

13,89% apresentaram bordas semirrombas (Tabela 9). Não se observou alteração esplênica, nem presença de trombose nos pacientes incluídos.

Tabela 9. Características ultrassonográficas dos pacientes com DII e divididos pela ausência ou presença de MASLD.

VARIÁVEIS	Valores de referência	DII sem MASLD (n 107)	DII com MASLD (n 72)	P
Lobo Esquerdo (mm)	70-100	73,73±19,32	73,61±23,76	0,9725
Lobo Direito (mm)	120-150	122,72±20,69	123,55±24,00	0,8103
Lobo Caudado (mm)	< 60	41,16±11,69	45,49±16,48	0,0391
Veia Porta (mm)	< ou = 12	8,97±1,57	9,57±1,56	0,0154
Veia Esplênica (mm)	< ou = 9	5,19±1,42	5,17±1,35	0,9301
Veia Mesentérica Superior (mm)	< ou = 9	6,19±1,59	6,35±1,56	0,5297
Velocidade média veia porta	> 0u = 15	25,30±10,29	27,54±8,64	0,3801
Índice esplênico (mm2)	< 60	30,55±10,59	36,12±11,49	0,0321
Grau esteatose, n (%)				
Leve		3 (100)	30 (41,67)	0,1369
Moderada		0	32 (44,44)	
Intensa		0	10 (13,89)	
Ecogenicidade, n (%)				
Normal		104 (97,20)	2 (2,78)	<0,0001
Levemente aumentada		3 (2,80)	29 (40,28)	
Moderada aumentada		0	31 (43,06)	
Muito aumentada		0	10 (13,89)	
Contornos, n (%)				
Regulares		107 (100)	71 (98,61)	0,4022
Irregulares		0	1 (1,39)	
Bordas, n (%)				
Finas		104 (97,20)	61 (84,72)	0,0087
Semi-rombas		3 (2,80)	10 (13,89)	
Rombas		0	1 (1,39)	
Textura, n (%)				
Homogênea		105 (98,13)	70 (97,20)	1,0000
Heterogênea		2 (1,87)	2 (2,78)	
Colédoco (mm)	2-5	3,42±0,65	3,70±0,79	0,0275
VVBB intra-hepáticas normais, n (%)		107 (100)	68 (100)	-
Fluxo hepatopetal, n (%)		102 (100)	66 (100)	-
Esplenomegalia, n (%)		0	0	-
Coletíase, n (%)		4 (3,74)	5 (6,94)	0,4876
Trombose de aorta, esplênica ou mesentérica, n (%)		0	0	-

Dados apresentados em n (%) e média (DP). Abreviações: VVBB: vias biliares

Características do estadiamento hepático da esteatose hepática nos pacientes com DII e MASLD

Os 72 pacientes com DII e MASLD foram classificados com escores indiretos de fibrose hepática. Ao analisar o FIB-4 Index houve predomínio de indivíduos classificados como baixo risco para fibrose (72,22%), ainda, 26,32% foram classificados como risco indeterminado e 1,39% como alto risco. Em relação ao NAFLD score foram classificados como baixo risco 53,52%, indeterminado

38,08% e alto risco 8,45%. Com relação à biópsia hepática, não eram elegíveis ao procedimento pacientes que apresentassem baixo risco de fibrose hepática em ambos escores indiretos (FIB-4 e NAFLD score). Dos 72 pacientes com MASLD, 38 (52,77%) pacientes tiveram escores concordantes de baixo risco para fibrose. Sendo assim, 34 eram elegíveis para a realização de biópsia hepática para investigação de fibrose e MASH. Desses, 13 foram submetidos ao procedimento. Em relação à esteato-hepatite, 4 pacientes apresentaram critérios para tal NAFLD fibrosis score (NFS). Já ao analisar presença de fibrose hepática, 9 dos 13 pacientes apresentaram algum grau de fibrose pela classificação de Kleiner. Ao observar a presença de fibrose hepática separados por DII, 8 pacientes com fibrose eram portadores de DC, enquanto 1 era portador de RCU. Apenas 2 pacientes com DC tinham o diagnóstico de cirrose hepática (Tabela 10).

Tabela 10. Características hepáticas dos pacientes com DII e MASLD.

VARIÁVEIS	DII com MASLD (n 72)
NFS, n (%)	
Baixo risco	38 (53,52)
Indeterminado	27 (38,02)
Alto risco	6 (8,45)
FIB-4, n (%)	
Baixo risco	52 (72,22)
Indeterminado	19 (26,32)
Alto risco	1 (1,39)
Biópsia hepática, n (%)	
Sim	13 (18,06)
Não	59 (81,94)
Fibrose, n (%)	
Sim	9 (69,23)
Não	4 (30,77)
Estadio de fibrose*, n (%)	
F1	5 (38,46)
F2	2 (15,38)
F3	1 (7,69)
F4	1 (7,69)
NAS score, n (%)	
Não NAS	5 (38,46)
Indeterminado	4 (30,77)
NASH	4 (30,77)
Cirrose, n (%)	2 (20%)

Dados apresentados em n (%) e média (DP). NFS: NAFLD Fibrosis Score / FIB-4: Índice de fibrose 4 / NAS: NAFLD Activity Score / * Estadio de fibrose em MASH pela classificação de Kleiner

7. Discussão

O presente estudo, retrospectivo, transversal, de serviço de referência e de centro único mostrou prevalência de MASLD (40,22%) em pacientes com DII. Com a crescente epidemia global de obesidade, crescem também os estudos relacionados ao tema, bem como às suas complicações, como por exemplo a MASLD [Blüher, 2019; Wong et al, 2020]. É importante salientar que 99% dos pacientes com NAFLD atendem aos critérios MASLD e, portanto, a história natural é idêntica [Hagström et al, 2024].

A coexistência de DII e MASLD, está gradualmente sendo estabelecida segundo a comunidade científica e uma via comum tem sido cada vez mais pesquisada, conhecida como eixo intestino-fígado [Solitano et al, 2024; Adolph et al, 2024]. O intestino humano abriga três principais filos de bactérias: Firmicutes, Actinobacteria e Bacteroidetes. Firmicutes é o grupo mais numeroso, com mais de 200 gêneros, incluindo Lactobacillus e Clostridium. Bifidobacterium (pertencente ao filo Actinobacteria) é o gênero mais prevalente no intestino grosso. Lactobacillus é o gênero mais prevalente no intestino delgado [Gerritsen et al, 2011]. Estudos em humanos documentam uma microbiota intestinal menos complexa, isto é, com menor diversidade de microorganismos, nos pacientes com MASLD que nos indivíduos saudáveis [Friedman et al, 2018]. Além das mudanças da microbiota na obesidade, alterações nas bactérias intestinais na MASLD estão associadas à translocação bacteriana intestinal, levando ao aumento do fluxo de lipopolissacarídeos, ácidos graxos livres e outras toxinas diretamente para o fígado através da veia porta [De Cól et al, 2024, Sidhu & Van Der Poorten, 2017]. Algumas destas alterações metabólicas e na composição da microbiota também estão presentes na DII [Ni et al, 2017]. Estudos que avaliam a disbiose na DII mostraram que membros do filo Proteobacteria, como Enterobacteriaceae, incluindo Escherichia coli são comumente aumentados em pacientes com DII em relação a indivíduos saudáveis [Ni et al, 2017], assim como na MASLD [Leung et al, 2016]. Essa disbiose pode levar à superprodução de ácidos biliares conjugados que ao serem retornados ao fígado teria papel significativo no desenvolvimento da MASLD. O excesso de ácidos biliares contribui para uma série de processos patológicos que culminam na progressão da doença hepática para formas mais graves, como MASH [Miao et al, 2022]. A produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio pelas células de Kupffer, combinada com alterações no DNA mitocondrial, contribui para a necroinflamação hepatocelular e a fibrose progressiva, podendo eventualmente levar

ao desenvolvimento de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular [Onwuzo et al, 2023]. A perturbação dos sinais fisiológicos e metabólicos no eixo intestino-fígado, explicados pela microbiota alterada e a inflamação tanto na DII quanto na MASLD, é hoje uma das hipóteses mais plausíveis para associações entre ambas as doenças [Solitano et al, 2024; Sidhu & Van Der Poorten, 2017; de Groot et al, 2017] e pode justificar uma porcentagem maior de esteatose hepática em pacientes com DII [Sagami et al, 2017; Principi et al, 2018; Bessissow et al, 2016; Gizard et al, 2014; Magri et al, 2019; Likhitsup et al, 2019; Veltkamp et al, 2022; Rodriguez-Duque et al, 2023], como observado no nosso estudo.

A partir da MASLD, os pacientes podem evoluir para MASH, seguindo para a fibrose hepática. O diagnóstico não invasivo de fibrose hepática, através do *FIB-4* e do *NAFLD score*, se configura como ferramenta essencial para a triagem eficaz e o manejo adequado da população em geral, especialmente em populações com baixo risco de doença hepática crônica [Schreiner et al, 2023; Archer et al, 2022]. Neste estudo, 53,53% e 72,22% apresentavam baixo risco de fibrose, respectivamente no *FIB-4* e *NAFLD score*. É importante ressaltar que 9 dos 13 pacientes que foram submetidos à biópsia hepática tinham fibrose, ou seja, 12,5% dos pacientes com DII e MASLD e 5,23% do total de pacientes entrevistados. Desses pacientes com fibrose, 88,88% eram portadores de DC. No estudo de Veltkamp et al. [2022] foram encontradas porcentagens semelhantes de fibrose (2% de pacientes com RCU e 13% com DC). Isso sugere que a inflamação intestinal na DC, pela possibilidade de acometer qualquer parte do trato gastrointestinal, incluindo intestino delgado, pode alterar a evolução da MASLD para estágios mais avançados. Também se acredita que devido a alterações na absorção de nutrientes e vitaminas, a inflamação não seja o único fator que leva à fibrose hepática em pessoas com DC. Outros fatores, como deficiência de vitamina D, alteração da permeabilidade intestinal e má absorção de ácidos biliares, também podem desempenhar um papel importante nessa evolução [Veltkamp et al, 2022].

Na avaliação histológica, segundo o *NAS score*, 4 pacientes dos 13 que realizaram biópsia (41,67%), ou seja, 2,32% de toda a amostra, foram classificados com esteatohepatite associada a disfunção metabólica. Em um recente estudo que avaliou dados de 360 hospitais norte-americanos, uma análise da população com RCU e DC apontou uma prevalência de MASH de 2,37% e 2,79% respectivamente. [Onwuzo et al, 2023]. Também foi relatado que os pacientes com DII tiveram uma

chance aumentada de desenvolver MASH em comparação com aqueles sem DII [Onwuzo et al, 2023].

Devido ao termo MASLD ser recente, emergido em 2023, são escassos os estudos que avaliam a presença desta patologia em pacientes com DII, comparando ambas as patologias. A literatura científica apresenta alguns trabalhos que avaliam a prevalência de DHGNA, que levava em consideração apenas a presença de esteatose, em portadores de DC e RCU. Um estudo publicado na *Journal of Crohn's and Colitis* que avaliou 103 pacientes com DC encontrou uma porcentagem de 40,8% de DHGNA [Flores et al, 2023], valor semelhante à nossa amostra. Um trabalho envolvendo 465 indivíduos com DII e 189 indivíduos saudáveis, a DHGNA foi observado em 28% dos indivíduos com DII e 20,1% dos indivíduos saudáveis, com uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,04$) [Principi et al, 2018]. Já outro estudo retrospectivo envolvendo 694 pacientes com DII foi apontado que 48% dos pacientes com DC e 44% dos pacientes com RCU também apresentavam DHGNA [Hoffmann et al, 2020]. Bessissow et al. [2016] mostraram uma frequência de DHGNA de 33,6% e revelaram que a atividade da DII estava diretamente relacionada à gravidade da DHGNA, uso de drogas anti-TNF, duração da DII e cirurgia prévia. Por fim, Mancina et al. [2020] concluiu que a RCU estava associada a um risco 4 vezes maior de esteatose leve e a um risco 7 vezes maior de esteatose moderada/grave, independentemente de outros fatores de risco, apontando pela primeira vez que RCU é um fator de risco independente para DHGNA.

Ao compararmos a prevalência de esteatose hepática nos pacientes com DII com o maior estudo brasileiro sobre DHGNA na população comum, o qual avaliou 11647 indivíduos na cidade de São Paulo, encontra-se neste último uma taxa menor de portadores de esteatose hepática: 28,5% [Conceição et al, 2011]. Outros estudos brasileiros encontraram prevalência de DHGNA que variou de 10,7% a 37% na população em geral [Parise et al, 2003; Soler et al, 2008; Karnikowski et al, 2007; Testoni et al, 2015; Cruz et al, 2016]. Percebe-se, então, elevada frequência de esteatose hepática nos pacientes portadores de DII em território brasileiro, quando comparados à população geral, uma vez que a inflamação sistêmica e a disbiose intestinal, presentes neles é fator de risco importante para DHGNA [AISF 2022; Sidhu & Van Der Poorten, 2017; Chao et al, 2016]. Em contraste, um estudo realizado em Salvador, Brasil, com 306 pacientes com DII

encontrou uma prevalência de 7,2% de esteatose hepática, valor abaixo da média até para a população geral (sem DII) [Silva et al, 2019]. Nos EUA, ao serem avaliados 143 pacientes com DII, foi encontrada uma prevalência de DHGNA de 23% (21% em DC e 24% em UC, respectivamente) [Abenavoli et al, 2023]. Uma hipótese plausível para as diferenças na prevalência de DHGNA entre coortes de DII são as variações nos métodos diagnósticos utilizados. Por exemplo, alguns estudos podem ter usado apenas testes de função hepática, enquanto outros, ultrassonografia, ressonância magnética (RMN), tomografia computadorizada ou biópsia hepática [Lin et al, 2021]. Apesar da RMN ser atualmente o método de imagem mais preciso e sensível [Stern & Castera, 2017], não foi o exame escolhido para diagnóstico de esteatose hepática devido ao seu alto custo. Em nosso estudo a ultrassonografia hepática foi utilizada para identificar a esteatose, bem como definir o grau de acometimento da doença. Outro dado relevante em relação às diferentes prevalência de MASLD é que a origem geográfica da população também afeta o risco de desenvolvimento dessa doença em pacientes com DII. Lin et al. [2021] ao realizar uma meta-análise verificou que os americanos portadores de DII tiveram taxa de esteatose hepática semelhante ao nosso estudo, 43%, enquanto os pacientes europeus e asiáticos tiveram taxa menor (31% e 13% respectivamente). Um estudo na Alemanha encontrou uma prevalência de 30,3% de pacientes com esteatose hepática e DII concomitantemente [Veltkamp et al, 2022].

Em nossa série, nos pacientes com DII, a presença de MASLD foi associada a: idade maior, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, todos os critérios diagnósticos para SM, resistência insulínica, uso prévio de budesonida ou sulfassalazina, uso atual de vedolizumabe e determinados exames laboratoriais (hematócrito, hemoglobina, TGO, TGP, gama-GT, ferritina, glicemia de jejum, triglicerídeos, HDL-colesterol e insulina basal). A idade avançada também já teve relação positiva em outro trabalho que buscou identificar prospectivamente a prevalência e os preditores associados à DHGNA (denominação da época) [Saroli Palumbo et al, 2019]. Essa descoberta pode ser consequência do aumento progressivo dos fatores de risco metabólicos relacionados à idade.

Além da idade avançada, Saroli Palumbo et al. [2019] identificaram mais 2 preditores independentes de MASLD: maior IMC e triglicerídeos mais elevados, apontando a relevância da Síndrome Metabólica na construção da MASLD, mesmo nos pacientes com DII. Alguns estudos prévios não identificaram diferença nas

populações com ou sem DII em relação à presença de obesidade e alterações metabólicas, sugerindo que a ocorrência de MASLD na DII poderia compartilhar os mesmos fatores de risco que o grupo sem DII [Principi et al, 2018]. No entanto, foi observado que pacientes com DII desenvolveram MASLD mesmo com menos fatores de risco para SM que pacientes sem DII, sugerindo que o próprio estado inflamatório da DII poderia predispor esses pacientes a desenvolver MASLD sem os fatores de risco metabólicos tradicionais ou com menor taxa destes [Glassner et al, 2017].

Dentre os critérios da SM, A DM2 teve correlação com o grupo DII com MASLD. Uma justificativa plausível para a associação entre DM2 e MASLD é que o fígado gorduroso, caracterizado pelo acúmulo excessivo de gordura no tecido hepático, se apresenta como forte preditor da resistência à insulina, muitas vezes precedendo o surgimento de outros mediadores dessa condição. Essa sequência sugere um papel causal da esteatose no desenvolvimento da resistência à insulina em outros tecidos, como o músculo esquelético. As hepatocinas, proteínas secretadas pelos hepatócitos, assumem papel crucial nesse processo, como fetuína A, fetuína B, proteína 4 de ligação ao retinol (RBP4) e selenoproteína P que estão associadas à indução da disfunção metabólica, corroborando a influência da esteatose hepática na resistência à insulina através da comunicação interórgãos mediada por essas moléculas [Meex & Watt, 2017]. Tais argumentos justificam essa associação entre resistência insulínica/diabetes e MASLD. Todavia ainda não foi encontrada uma associação direta entre DM2 e DII na literatura, apesar de o aumento da permeabilidade da mucosa intestinal e a microbiota intestinal alterada serem uma hipótese de um elo entre ambas as doenças [Li et al, 2020]. Em conjunto, a sobreposição genética entre DII e DM2 consiste em alterações em alguns genes em comuns: HNF4A, CAPN10, CDKAL1, THADA e GCKR [Horikawa et al, 2000]. Na metanálise de Li et al. [2021] tanto a RCU quanto a DC foram associadas a um maior risco de diabetes. Outros estudos também encontraram uma ponte entre DC e DM2 por meio da disbiose, acometimento de intestino delgado e múltiplas consequências inflamatórias [Jurjus et al, 2015; Kang et al, 2019].

A inflamação crônica surge como fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica. O processo inflamatório, encontrado na DII pode estar associado ao aumento das concentrações plasmáticas de citocinas. Essas citocinas quando elevadas, por sua vez, podem prejudicar a capacidade do endotélio

vascular de gerar óxido nítrico, um importante vasodilatador. Essa disfunção endotelial, conseqüentemente, leva à vasodilatação prejudicada e ao aumento da pressão arterial, culminando na hipertensão [Bautista, 2003]. Estudos recentes demonstraram que a esteatose hepática está associada ao aumento do risco de incidência de hipertensão e eventos cardiovasculares, apesar dos mecanismos fisiopatológicos entre MASLD e HAS ainda não estarem totalmente elucidados [Wattanachayakul et al, 2023; Yuan et al, 2024]. Yuan M et al. [2024] concluíram que a hipertensão é forte indicador de risco aumentado de MASLD. Dessa forma, as diretrizes conjuntas de 2016 da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), Diabetes (EASD) e Obesidade (EASO) [2016] recomendam que os pacientes com esteatose hepática com fibrose associada à hipertensão arterial recebam um monitoramento mais rigoroso [EASL-EASD-EASO 2016].

Como visto, as principais variáveis associadas à presença de MASLD nos pacientes avaliados são, também, associadas à síndrome metabólica ou marcadores inflamatórios. Uma metanálise de quatro estudos com total de 3.884 indivíduos mostrou que pacientes com DII tinham risco 1,96 vezes maior de desenvolver DHGNA em comparação com indivíduos sem DII [Zamani et al, 2022]. Nenhuma diferença significativa foi observada na razão de chances (OR) de DHGNA entre pacientes com DC em comparação com pacientes com RCU [Zamani et al, 2022]. Sabendo da maior prevalência, o diagnóstico precoce de MASLD na população com DII se faz necessário pelo risco cardiovascular aumentado nessa população [Kablawi et al, 2023]. Da mesma forma, pacientes com fibrose hepática significativa tem maior risco cardiovascular em comparação com aqueles sem fibrose (42,9% vs 24,0%). [Kablawi et al, 2023].

Apesar da literatura sugerir previamente que a atividade da DII está diretamente relacionada à gravidade da MASLD [Bessissow et al, 2016]. Sagami et al [2017] apontaram uma menor atividade da DII nos pacientes diagnosticados com MASLD. Em nosso estudo a atividade inflamatória da DII não foi um fator associado à MASLD. Por outro lado, um estudo observou que pacientes com DII e DHGNA apresentam maior ingestão calórica e consumo lipídico do que aqueles sem DHGNA, independentemente da atividade da DII [Magri et al, 2019]. Essa conclusão fala mais a favor da sobrecarga calórica aumentar o risco de MASLD do que a atividade da DII [Magri et al, 2019].

O uso de prednisona – até 20mg de prednisona, de acordo com os critérios de exclusão – não teve associação com o desenvolvimento de MASLD neste trabalho, diferente da budesonida prévia. Chao et al. [2016] relatam, em revisão sistemática, associação entre o uso de glicocorticoides e esteatose hepática em estudos in vitro. Todavia, a correlação em humanos não é direta, sendo que nenhum estudo prospectivo foi capaz de estabelecer o uso de glicocorticoides como fator de risco independente para DHGNA/MASLD [Chao et al, 2016]. Devido aos resultados conflitantes, os autores recomendam cautela no uso de tais medicamentos nos pacientes com fatores de risco metabólicos. Além disso, autores destacam que, apesar da azatioprina estar correlacionada a danos hepáticos, tais como redução da função hepática, peliose hepática e hepatite colestática, não há evidências claras entre o uso deste medicamento e a presença de DHGNA [Lapumnuaypol et al, 2018] e não há publicações suficientes que mostrem o impacto do uso deste medicamento em pacientes com DHGNA [Chao et al, 2016].

Quando avaliado os níveis hematimétricos na DII, encontram-se taxas mais baixas, podendo até alguns pacientes cursarem com anemia ferropriva [Wilson et al, 2004; Gürler et al, 2020]. Em nosso trabalho houve associação entre valores mais elevados de hemoglobina e hematócrito nos pacientes com a presença de MASLD. Esses índices hematológicos já foram avaliados previamente com relação a prevalência de DHGNA e foi encontrada uma associação positiva entre níveis de hematócrito maiores e a hepatopatia, embora a relação causa-efeito entre DHGNA e hematócrito ainda não esteja totalmente elucidada [Li et al, 2012].

As limitações de nosso estudo foram a desistência de alguns entrevistados, sendo a distância de sua cidade até o hospital, local da pesquisa, o principal fator limitante, bem como a desistência de realizar biópsia hepática quando indicado, o que pode ter diminuído as porcentagens de esteatohepatite e fibrose. Sabe-se que a ultrassonografia pode ter a acurácia diagnóstica inadequada para o reconhecimento de esteatose leve, pois também é uma técnica operador-dependente, sendo a ressonância magnética o método mais preciso, apesar do custo que muitas vezes limita seu uso [Hoffmann et al, 2020]. Para evitar esse viés, apenas um examinador médico especialista em ultrassonografia hepática realizou todos os exames. O caráter terciário do hospital, com serviço de referência em DII, pode ter introduzido a um viés de seleção no estudo. A inclusão de pacientes mais graves, característica comum de centros de referência, pode não representar a

realidade da população geral com DII no Brasil. Essa limitação deve ser considerada na interpretação dos resultados e no planejamento de futuras pesquisas que busquem maior precisão na avaliação da prevalência da MASLD em pacientes com DII no contexto nacional. Apesar dessas limitações, o presente estudo mostra dados interessantes sobre a alta prevalência de MASLD nos pacientes com DII e os fatores associados com essa doença, mostrando a importância do monitoramento dos pacientes com DII, principalmente se houver presença de síndrome metabólica.

8. Conclusão

Neste estudo foi observada uma prevalência expressiva de MASLD nos pacientes com DII (40,22%), porém a atividade inflamatória da DII não teve associação com o desenvolvimento de MASLD. Os fatores associados com a presença de MASLD nos pacientes com DII foram idade maior, parâmetros nutricionais como IMC elevado e principalmente fatores relacionados à Síndrome Metabólica. É importante ressaltar a importância de mais estudos que envolvam a DII e a MASLD no contexto brasileiro e internacional, pois, apesar da crescente prevalência de MASLD na população geral, ainda são limitados os estudos sobre a prevalência e incidência nos pacientes com DII. Além disso, os pacientes com DII apresentam risco cardiovascular aumentado em comparação à população geral, dado comprovado por estudos prévios, o que pode levar ao aumento da morbidade e mortalidade, impacto na qualidade de vida, prejuízos econômicos e sobrecarga do sistema de saúde. Futuras estratégias de diagnóstico precoce de MASLD e outras doenças cardiovasculares em pacientes com DII, bem como de seguimento e tratamento adequados devem ser implantadas nos próximos anos, visando proporcionar maior qualidade de atendimento a essa população com o objetivo de diminuir o impacto negativo na capacidade funcional e na qualidade de vida dos seus portadores.

9. Referências

1. ABENAVOLI, L., et al. Ultrasound prevalence and clinical features of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel diseases: A real-life cross-sectional study. **Medicina**, v. 59, n. 11, p. 1935, 2023.
2. ADOLPH, T. E., et al. Heavy arch: from inflammatory bowel diseases to metabolic disorders. **Gut**, 2024.
3. ALBERTI, K. G. M. M., et al. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. **Diabetic medicine**, v. 23, n. 5, p. 469-480, 2006.
4. ANGULO, Paul et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. **Hepatology**, v. 45, n. 4, p. 846-854, 2007.
5. ARCHER, A. J., et al. EASL clinical practice guidelines: non-invasive liver tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. **Frontline Gastroenterology**, v. 13, n. 5, p. 436-439, 2022.
6. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Diabetologia (SID), Società Italiana dell'Obesità (SIO). Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: a clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Dig Liver Dis* 2022;54:170-182
7. BAUTISTA, L. E. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. **Journal of human hypertension**, v. 17, n. 4, p. 223-230, 2003.
8. BAYARD, M. ; HOLT, J; BOROUGHS, E. Nonalcoholic fatty liver disease. **American family physician**, v. 73, n. 11, p. 1961-1968, 2006.
9. BESSISSOW, T. et al. Incidence and predictors of nonalcoholic fatty liver disease by serum biomarkers in patients with inflammatory bowel disease. **Inflammatory bowel diseases**, v. 22, n. 8, p. 1937-1944, 2016.
10. BEST, W. R. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. **Inflammatory bowel diseases**, v. 12, n. 4, p. 304-310, 2006.
11. BLÜHER, Matthias. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288-298, 2019.

12. BRUNT, E. M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. **Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG**, v. 94, n. 9, p. 2467-2474, 1999.
13. BRUNT, E. M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. **Hepatology**, v. 53, n. 3, p. 810-820, 2011.
14. CATALDO, I. et al. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. **Pathologica**, v. 113, n. 3, p. 194, 2021.
15. CHALASANI, Naga et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 328-357, 2018.
16. CHAO, Che-Yung et al. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: A review article. **World journal of gastroenterology**, v. 22, n. 34, p. 7727, 2016.
17. Conceição R. D. O. et al. Elevada prevalência de esteatose hepática em indivíduos submetidos a check-up, na cidade de São Paulo e sua associação com risco de desenvolvimento de diabetes e eventos cardiovasculares. In: **XXI Congresso Brasileiro de Hepatologia - 2011**, Salvador, BA. Anais (online). Disponível em: https://www.sbhepatologia.org.br/pdf/anais_21congresso.pdf
18. COTRIM, Helma P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. **Annals of hepatology**, v. 10, n. 1, p. 33-37, 2016.
19. CRUZ, J. F. et al. Prevalence and sonographic changes compatible with fatty liver disease in patients referred for abdominal ultrasound examination in Aracaju, SE. **Radiologia Brasileira**, v. 49, p. 1-5, 2016.
20. DAPERNO, M. et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. **Gastrointestinal endoscopy**, v. 60, n. 4, p. 505-512, 2004.
21. DE CÓL, J. P. et al. Underlying Mechanisms behind the Brain–Gut–Liver Axis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 7, p. 3694, 2024.
22. DE GROOT, P. F. et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. **Gut microbes**, v. 8, n. 3, p. 253-267, 2017.

- 23.ESKRIDGE, Wayne et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: the patient and physician perspective. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 19, p. 6216, 2023.
- 24.European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64: 1388–1402.
- 25.FLORES, C. et al. P213 High prevalence and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease in patients with Crohn's disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 17, n. Supplement_1, p. i364-i365, 2023.
- 26.FRIEDMAN, S. L. et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. **Nature medicine**, v. 24, n. 7, p. 908-922, 2018.
- 27.GERRITSEN, Jacoline et al. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. **Genes & nutrition**, v. 6, p. 209-240, 2011.
- 28.GLASSNER, K. ; MALATY, H. M.; ABRAHAM, B. P. Epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among patients with inflammatory bowel disease. **Inflammatory bowel diseases**, v. 23, n. 6, p. 998-1003, 2017.
- 29.GIZARD, E. et al. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 40, n. 1, p. 3-15, 2014.
- 30.GOODMAN, Zachary D. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. **Journal of hepatology**, v. 47, n. 4, p. 598-607, 2007.
- 31.GÜRLER, Müjgan et al. The relationship between hematological parameters and disease activity in inflammatory bowel disease. **Anadolu Güncel Tıp Dergisi**, v. 2, n. 3, p. 68-74, 2020.
- 32.HAGSTRÖM, H. et al. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. **Journal of hepatology**, v. 80, n. 2, p. e76-e77, 2024.
- 33.HOFFMANN, Peter et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel diseases: A cross-sectional and

- longitudinal analysis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 26, n. 46, p. 7367, 2020.
34. HORIKAWA, Yukio et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. **Nature genetics**, v. 26, n. 2, p. 163-175, 2000.
35. IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais e Coordenação de Métodos e Qualidade. Available from https://www.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/ba7ebcb8ad1eb3d4d1e103c9033d5404.pdf.
36. JURJUS, A. et al. Inflammatory bowel disease, colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus: The links. **BBA clinical**, v. 5, p. 16-24, 2016.
37. KABLAWI, Dana et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases cardiovascular risk in inflammatory bowel diseases. **Crohn's & Colitis** 360, v. 5, n. 1, p. otad004, 2023.
38. KANG, E. A. et al. Increased risk of diabetes in inflammatory bowel disease patients: a nationwide population-based study in Korea. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 3, p. 343, 2019.
39. KARAIVAZOGLU, K. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease patients. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 32, n. 8, p. 903-906, 2020.
40. KARNIKOWSKI, M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 125, p. 333-337, 2007.
41. KIM, B. K. et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. **Liver International**, v. 30, n. 4, p. 546-553, 2010.
42. KLEINER, D. E. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 41, n. 6, p. 1313-1321, 2005.
43. LAPUMNUAYPOL, K. et al. Effects of inflammatory bowel disease treatment on the risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 30, n. 8, p. 854-860, 2018.
44. LEUNG, C. et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 13, n. 7, p. 412-425, 2016.

45. LEWIS, J. D. et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. **Inflammatory bowel diseases**, v. 14, n. 12, p. 1660-1666, 2008.
46. LI, G. et al. Elevated hematocrit in nonalcoholic fatty liver disease: a potential cause for the increased risk of cardiovascular disease?. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 51, n. 1, p. 59-68, 2012.
47. LI, Z. et al. Increased risk of ischemic heart disease and diabetes in inflammatory bowel disease. **Zeitschrift für Gastroenterologie**, v. 59, n. 02, p. 117-124, 2021.
48. LIKHITSUP, A. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease on computed tomography in patients with inflammatory bowel disease visiting an emergency department. **Annals of Gastroenterology**, v. 32, n. 3, p. 283, 2019.
49. LIN, A. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 27, n. 6, p. 947-955, 2021.
50. MAASER, C. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 13, n. 2, p. 144-164K, 2019.
51. MAGRI, S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 37, p. 5676, 2019.
52. MAGRO, F. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 6, p. 649-670, 2017.
53. MANCINA, R. M. et al. Ulcerative colitis as an independent risk factor for hepatic steatosis. **Gastroenterology Nursing**, v. 43, n. 4, p. 292-297, 2020.
54. MCPHERSON, Stuart et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. **Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG**, v. 112, n. 5, p. 740-751, 2017.

55. MEEUX, R. C. R.; WATT, M. J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 9, p. 509-520, 2017.
56. MIAO, R. et al. Intestinal aberrant sphingolipid metabolism shaped-gut microbiome and bile acids metabolome in the development of hepatic steatosis. **The FASEB Journal**, v. 36, n. 8, p. e22398, 2022.
57. NI, J. et al. Gut microbiota and IBD: causation or correlation?. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, v. 14, n. 10, p. 573-584, 2017.
58. ONWUZO, S. et al. Increased risk of non-alcoholic steatohepatitis in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. **Cureus**, v. 15, n. 3, 2023.
59. SAROLI PALUMBO, C. et al. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: a cohort study using transient elastography. **Inflammatory bowel diseases**, v. 25, n. 1, p. 124-133, 2019.
60. PARISE, E. R. et al. Prevalência de esteatose hepática em ultra-sonografia de abdome. **GED gastroenterol. endosc. dig**, p. 235-237, 2003.
61. PRINCIPI, M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors. **Inflammatory bowel diseases**, v. 24, n. 7, p. 1589-1596, 2018.
62. RINELLA, Mary E. et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. **Hepatology**, v. 78, n. 6, p. 1966-1986, 2023.
63. RODRIGUEZ-DUQUE, J. C. et al. Increased risk of MAFLD and liver fibrosis in inflammatory bowel disease independent of classic metabolic risk factors. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 21, n. 2, p. 406-414. e7, 2023.
64. SAGAMI, S. et al. Significance of non-alcoholic fatty liver disease in Crohn's disease: A retrospective cohort study. **Hepatology Research**, v. 47, n. 9, p. 872-881, 2017.
65. SATSANGI, J. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. **Gut**, v. 55, n. 6, p. 749-753, 2006.
66. SAVERYMUTTU, S. H.; JOSEPH, A. E.; MAXWELL, J. D. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v. 292, n. 6512, p. 13-15, 1986.

67. SCHREINER, A. D. et al. Identifying patients at risk for fibrosis in a primary care NAFLD cohort. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 57, n. 1, p. 89-96, 2023.
68. SIDHU, M.; VAN DER POORTEN, D. The gut microbiome. **Australian family physician**, v. 46, n. 4, p. 206-211, 2017.
69. SILVA, Juliana et al. Frequency of hepatobiliary manifestations and concomitant liver disease in inflammatory bowel disease patients. **BioMed research international**, v. 2019, n. 1, p. 7604939, 2019.
70. SILVERBERG, M. S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, p. 5A-36A, 2005.
71. SOLER, G. L. N. et al. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Rev Socerj**, v. 21, n. 2, p. 94-100, 2008.
72. SOLITANO, V.; MOSCHETTA, A. Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease: A Proposed Stepwise Approach. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 2, p. 215-218, 2024.
73. STERLING, R. K. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. **Hepatology**, v. 43, n. 6, p. 1317-1325, 2006.
74. STERN, C.; CASTERA, L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. **Hepatology international**, v. 11, p. 70-78, 2017.
75. TESTONI, V. D. R. et al. Prevalência de esteatose hepática diagnosticada ao ultrassom. **RBUS: revista brasileira de ultra-sonografia**, São Paulo, v. 18, p. 30-33, 2015.
76. TREEPRASERTSUK, S. et al. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 19, n. 8, p. 1219, 2013.
77. VELTKAMP, C. et al. Hepatic steatosis and fibrosis in chronic inflammatory bowel disease. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 9, p. 2623, 2022.
78. VERNON, G.; BARANOVA, A.; YOUNOSSI, Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and

- non-alcoholic steatohepatitis in adults. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 34, n. 3, p. 274-285, 2011.
79. WATTANACHAYAKUL, P. et al. Association between hepatic steatosis and blood pressure: analysis of the NHANES 2017-2020. **European Heart Journal**, v. 44, n. Supplement_2, p. ehad655. 2316, 2023.
80. WILSON, A.; REYES, E.; OFMAN, J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. **The American journal of medicine**, v. 116, n. 7, p. 44-49, 2004.
81. WONG, M. C. S. et al. Global, regional and time-trend prevalence of central obesity: a systematic review and meta-analysis of 13.2 million subjects. **European journal of epidemiology**, v. 35, p. 673-683, 2020.
82. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Department of Non-Communicable Disease Surveillance, WHO, Geneva, 1999.
83. YUAN, M. et al. Hypertension and NAFLD risk: insights from the NHANES 2017-2018 and Mendelian randomization analyses. **Chinese medical journal**, v. 137, n. 04, p. 457-464, 2024.
84. ZAMANI, M. et al. Meta-analysis: prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 55, n. 8, p. 894-907, 2022.

10. Apêndice

Apêndice A. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO 466/2012

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal”**, que será desenvolvido por mim Rodrigo Fedatto Beraldo, médico, com orientação do profissional médico e Professor (a) Dra Ligia Yukie Sasaki da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Estou estudando a prevalência de esteatose hepática e esteato-hepatite não alcoólica nos pacientes com doença inflamatória intestinal. Para que eu possa ter resultados, preciso que o(a) Senhor (a) responda um questionário sociodemográfico e, realize alguns exames laboratoriais e/ou de imagem se solicitado.

Os benefícios serão para futuros pacientes, após os pesquisadores terem o conhecimento dos resultados da pesquisa. Não há benefícios neste momento.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO EM PARTICIPAR** de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Nome: Rodrigo Fedatto Beraldo

Endereço: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Telefone: (14) 3880-1171

Email: rberaldo.unesp@gmail.com

Nome: Profª Dra Ligia Yukie Sasaki

Endereço: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Telefone: (14) 3880-1171

Email: ligiasasaki@gmail.com

Apêndice B. Protocolo de coleta de dados

Projeto: Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Protocolo de coleta de dados

Data da avaliação: ____/____/____

Nome: _____ RGHC: _____

Sexo: () masculino () feminino

Data de Nasc.: ____/____/____ Idade: ____ anos

Cidade: _____

Telefone: (____) _____ - _____

1. Informações sociodemográficas

Estado Civil

- () união estável
- () solteiro
- () viúvo
- () separado/divorciado

Categoria na profissão:

- () ativo
- () afastado
- () aposentado
- () sem profissão

Escolaridade

- () Fundamental - Incompleto
- () Fundamental - Completo
- () Médio - Incompleto
- () Médio - Completo
- () Superior - Incompleto
- () Superior - Completo
- () Pós-graduação Incompleto
- () Pós-graduação Completo

Etnia

- () Branco
- () Negro
- () Amarelo
- () Pardo
- () Indígena

Renda familiar

- () menos de 1 salário mínimo
- () 1 a 2 salários mínimos
- () 2 a 3 salários mínimos
- () 3 ou + salários mínimos

Etilismo
() Sim. Dose:
() Não

Tabagismo
() Sim. Anos-maço
() Não

Comorbidades
() Diabetes
() Hipertensão
() Dislipidemia
() Hipotireoidismo]
() Hipertireoidismo
() Outra doença autoimune. Qual? _____

2. Informações clínicas:

Peso: _____ Kg (data do peso)

Altura: _____ M

IMC: _____ (data do cálculo)

Doença inflamatória intestinal

() Doença de Crohn
() Retocolite ulcerativa
() Não possui

Data do diagnóstico: _____

Medicações em uso para DII

	Uso prévio	Uso atual, Data início	Dose
Prednisona			
Budesonida			
Mesalazina Oral			
Mesalazina supositório			
Mesalazina enema			
Sulfassalazina			
Azatioprina			
Metotrexate			
Infliximabe			
Adalimumabe			
Certolizumabe			
Vedolizumabe			
Ustequinumabe			
Antibióticos. Quais			
Outros			

Medicações para outras condições clínicas:
.....

Cirurgia prévia para DII

- Não
 Sim. Qual: _____ Data: _____

Tem ostomia?

- Sim. Desde quando:
 Não

Classificação de Montreal para doença de Crohn

Idade no momento do diagnóstico

- A1 ≤ 16 anos
 A2 entre 17 e 40 anos
 A3 > 40 anos

Extensão da doença

- L1 - Ileal
 L2 - Colônica
 L3 - Ileocólica
 L4 - Doença TGI superior isolada (modificador que pode ser adicionado a L1-L3 quando houver, concomitantemente, doença envolvendo o TGI superior)

Comportamento da doença

- B1 – Não estenosante, não penetrante
 B2 – Estenosante
 B3 – Penetrante

Doença Perianal

- Sim
 Não

Atividade Clínica doença de Crohn – Escore de Harvey & Bradshaw

Bem estar geral dos pacientes (no dia anterior)

- Muito bem
 Bom/Intermediário
 Ruim
 Muito ruim
 Péssimo

Dor abdominal (no dia anterior)

- Nenhuma dor
 Leve
 Moderada
 Grave

Número de evacuações líquidas por dia:/dia

Presença de massa abdominal

- Nenhuma massa
 Duvidosa
 Presente
 Presente e dolorosa

Complicações

- () Artralgia
- () Uveíte
- () Eritema Nodoso
- () Pioderma Gangrenoso
- () Úlcera aftóide oral
- () Fístula ou fissura anal
- () Nova fístula
- () Abscesso

Índice de Atividade Inflamatória da doença de Crohn (CAI)

	Soma	Multiplicado por	Total
1) Número de evacuações líquidas na última semana	Soma dos 7 dias =	x 2	
2) Dor abdominal: 0 = ausente 1 = leve 2 = moderada 3 = grave	Soma dos 7 dias =	x 5	
3) Estado geral: 0 = ótimo 1 = bom 2 = regular 3 = ruim 4 = péssimo	Soma dos 7 dias =	x 7	
4) Sintomas/sinais associados: - Artralgia ou Artrite - Irite ou Uveíte - Eritema Nodoso ou Pioderma gangrenoso ou Aftas Oraís - Fissura Anal, Fístula ou Abscesso - Outras Fístulas - Febre	Número de complicações total =	x 20 (valor máximo = 120)	
5) Consumo de antidiarreico: 0 = não 1 = sim	Valor:	x 30	
6) Massa abdominal: 0 = ausente 2 = duvidosa 5 = bem definida	Valor:	x 10	
7) "Déficit" de hematócrito: - homens: 47 - Ht = - mulheres: 42 - Ht = (diminuir em vez de somar no caso do Ht do paciente ser > do que o padrão)	Valor:	x 6	
8) Peso*: porcentagem abaixo do esperado (diminuir em vez de somar se o peso do paciente for maior que o esperado)	Valor:	x 1	
CAI TOTAL			

Extensão da Retocolite Ulcerativa

() Colite distal	inflamação da mucosa até 30 cm da linha denteada
() Hemicolite esquerda	Inflamação da mucosa até a flexura esplênica (eventualmente, até o cólon transverso distal)
() Pancolite	Inflamação da mucosa estendendo-se além do cólon transverso proximal

Avaliação da atividade da Retocolite - Escore de Mayo

<p>Número de evacuações:</p> <p>0 – habitual do paciente</p> <p>1 – 1 a 2 vezes além do habitual</p> <p>2 – 3 a 4 vezes além do habitual</p> <p>3 – 5 ou + vezes além do habitual</p>	Pontos
<p>Presença de sangramento retal:</p> <p>0 – sem sangue visível</p> <p>1 – estrias nas fezes em menos de metade das evacuações</p> <p>2 – sangue vivo nas fezes na maioria das evacuações</p> <p>3 – evacuação apenas com sangue</p>	
<p>Achados endoscópicos:</p> <p>0 – normal ou doença inativa</p> <p>1 – leve: eritema, diminuição do padrão vascular, discreta friabilidade</p> <p>2 – moderada: eritema intenso, perda padrão vascular, friabilidade, erosões</p> <p>3 – grave: sangramento espontâneo, ulceração</p>	
<p>Avaliação global: desconforto abdominal, bem-estar, PPS, exame físico</p> <p>0 – normal</p> <p>1 – doença discreta</p> <p>2 – doença moderada</p> <p>3 – doença grave</p>	
TOTAL de Pontos	

Exames Bioquímicos

Exames Gerais	DATA	DATA	DATA
Ht			
Hb			
Plaquetas			
Leucócitos			
Ureia			
Creatinina			
Sódio			
Potássio			
PCR			
VHS			
Calprotectina			
Exames Hepáticos			
AST			
ALT			
FA			
GGT			

BT e F			
ALB			
RNI			
TTPA			
Cobre sérico			
Ceruloplasmina			
Ferritina			
Ferro sérico			
FAN			
Anti músculo liso			
Anti mitocôndria			
IgG			
Sd Metabólica			
glicemia jejum			
Hb glicada			
TG			
CT			
LDL			
HDL			
Insulina basal			
GTT			

Escores de fibrose hepática

NAFLD:

FIB-4:

USG hepático

() ausência de esteatose hepática

() presença de esteatose hepática. Grau: _____

Biopsia hepática

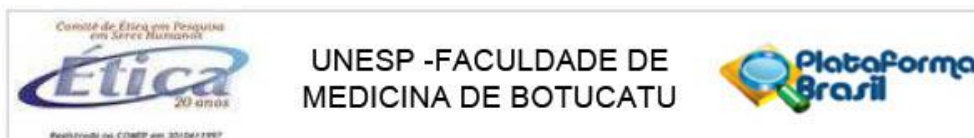
() sim

Fibrose: _____ Atividade inflamatória: _____

() não

11. Anexos

Anexo 1. Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

Pesquisador: Ligia Yukie Sasaki

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 42073421.7.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.552.848

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa.

Neste estudo descritivo transversal de coorte, será investigada a frequência de doença hepática gordurosa em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), em acompanhamento pelo serviço. 120 pacientes, após convite, realizarão questionário sócio-demográfico, US hepático, além de exames bioquímicos, entre os quais análise perfil de mRNA, e de fezes (microbiota intestinal). Também serão obtidos dados de tempo de DII, medicação em uso, comorbidades, estado nutricional pelo prontuário médico. Os espécimes de plasma e fezes poderão permanecer armazenadas até 2 anos para possíveis novas análises. Os dados serão descritos e associados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo: avaliar a frequência de doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes com doença intestinal inflamatória.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são considerados mínimos, e foram bem expostos ao paciente no TCLE. como benefício, a compreensão da possível associação e identificação de fator de risco melhora a prevenção, o

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1809

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 4.562.848

diagnóstico precoce e tratamento melhor.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo bem delineado, equipe com muita experiência na área. Critérios de inclusão e exclusão claros, metodologia adequada aos objetivos. O estudo será submetido a FAPESP para financiamento após aprovação no CEP.

O pesquisador atendeu as pendências:

1) Apresentado biorrepositório

2) inclusão no TCLE:

- Forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa,
- Explicitar garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes (ou informar que não haverá custo ao participante da pesquisa)
- Formas de indenização -explicitar acerca do direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa

Resposta: As alterações foram realizadas no TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos foram apresentados: folha de rosto, anuências institucionais, projeto de pesquisa, TCLE aos participantes de pesquisa.

Recomendações:

apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 16/02/2021, o Projeto de Pesquisa encontra-se APROVADO.

CEP-FMB

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1678341.pdf	07/02/2021 13:20:48		Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.818-970
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1809 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 4.562.848

Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorepositorio_2.pdf	07/02/2021 13:20:37	Ligia Yukie Sasaki	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_resposta.doc	07/02/2021 13:20:23	Ligia Yukie Sasaki	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_alteracoes.pdf	07/02/2021 13:20:14	Ligia Yukie Sasaki	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	13/01/2021 14:59:37	Ligia Yukie Sasaki	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe4502021.pdf	13/01/2021 14:59:23	Ligia Yukie Sasaki	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	13/01/2021 14:58:46	Ligia Yukie Sasaki	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	13/01/2021 14:52:39	Ligia Yukie Sasaki	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 23 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.818-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1809	E-mail: cep@fmb.unesp.br