

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Impacto da obesidade na Doença Inflamatória Intestinal

Nicole Eduarda Gomes de Moura

M

2024



Impacto da obesidade na Doença Inflamatória Intestinal

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar da Universidade do Porto

Estudante: Nicole Eduarda Gomes de Moura

Número de estudante: 201705380

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: negmnicole@gmail.com; up201705380@icbas.up.pt

Orientador: Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Gastrenterologia, na Unidade Local de Saúde de Santo António

Professor Catedrático, convidado, com agregação, no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Coorientadora: Dr.ª Sandra Inês Ribeiro Correia

Interna Formação Específica de Gastrenterologia, na Unidade Local de Saúde de Santo António

Grau académico: Mestrado Integrado em Medicina

Maio de 2024

Pedro Edvardson Gomes de Moura

(assinatura do estudante)

(assinatura do orientador)

(assinatura do coorientador)

Maio de 2024

Agradecimentos

Na fase final desta longa etapa, não poderei deixar de expressar o meu agradecimento a todos os que contribuíram de alguma forma para a elaboração desta dissertação.

Primeiramente, gostaria de expressar o meu sincero agradecimento ao Professor Doutor Castro Poças por ter prontamente aceitado orientar esta dissertação, demonstrando total disponibilidade e, acima de tudo, por ser um exemplo notável como médico e docente. De enaltecer a sua organização, dedicação, disciplina e, sobretudo, a sua humanidade na relação com o outro, inspirando todos os alunos que têm o privilégio de aprender com o professor.

À Dra. Sandra Correia por coorientar a presente tese, pelo contributo com o seu conhecimento na revisão da mesma, bem como pela disponibilidade e simpatia com que sempre garantiu o auxílio necessário em todas as etapas. De realçar a sua dedicação e prontidão constante.

À minha família, o meu profundo agradecimento pelo amor incondicional, apoio, incentivo e motivação constante ao longo desta jornada académica, em especial, aos meus pais, agradeço por todo o sacrifício e dedicação que sempre demonstraram em prol do meu crescimento e sucesso.

Ao meu namorado, Tiago Ramos, pelo apoio incondicional, pelo suporte, por acreditar sempre em mim e por me motivar. Agradecer ainda pela paciência, compreensão e pela presença incansável com que me apoiou ao longo da elaboração desta dissertação. Além disso, quero agradecer por compreender as exigências deste percurso e pelo apoio emocional que foi essencial para superar as adversidades que foram surgindo.

Aos meus amigos, pelo apoio e por acreditarem em mim. Agradeço especialmente à Carolina Moura, ao Daniel Ferreira, ao Tiago Sousa e ao Aurélio Carneiro por estarem sempre presentes e pela partilha de aventuras e bons momentos que ajudaram a suavizar a pressão nos momentos mais exigentes.

Às minhas amigas de curso, agradeço por compartilharem comigo não apenas o conhecimento académico, mas também risadas, desafios e momentos de companheirismo. Agradeço por estarem ao meu lado nos momentos de estudo, ansiedade e celebração e pelo apoio constante.

Resumo

Introdução: A prevalência global da obesidade aumentou drasticamente nos últimos anos e, paralelamente, também se verificou um aumento da incidência e prevalência da Doença Inflamatória Intestinal (DII). Existem diversas teorias fisiopatológicas que realçam a influência da obesidade no processo multifatorial subjacente ao desenvolvimento da DII. Ademais, o aumento da prevalência da obesidade nesta população resulta na necessidade de compreender melhor o efeito que tem no tratamento da DII.

Objetivos: Revisão bibliográfica do impacto da obesidade na patogénese, evolução e na abordagem da DII. Adicionalmente, esta dissertação visa perceber, o efeito potencial do tratamento da obesidade nos resultados da DII.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica de artigos científicos redigidos em língua inglesa indexados na base de dados eletrónica *Pubmed* e de forma individual ou combinada utilizar como termos de busca as seguintes palavras-chave: *Inflammatory bowel disease; Obesity; Crohn's disease; Ulcerative Colitis; Body mass index; Visceral adiposity; Inflammation*. Após a leitura e análise crítica dos títulos e abstract, foram selecionadas as publicações mais atuais e com maior relevância científica de acordo com os objetivos propostos para esta revisão bibliográfica.

Desenvolvimento: O tecido adiposo pode ser considerado um órgão biologicamente ativo, composto por células complexas que produzem e segregam continuamente fatores que conduzem a um estado de inflamação crónica de baixo grau. Estudos sobre o impacto da obesidade na progressão da doença e nas complicações associadas à DII demonstraram resultados contraditórios. No entanto, parece haver indícios de que a obesidade pode aumentar a atividade inflamatória da DII, conduzindo a um aumento do tempo de internamento e a probabilidade de manifestações extraintestinais. Estudos farmacocinéticos recentes sugerem que, em doentes tratados com biológicos, o peso corporal é um fator de risco para uma maior depuração do fármaco, uma semivida menor e concentrações mínimas mais baixas. Assim, a obesidade tem sido associada a um risco aumentado de falência de agentes anti-TNF, independentemente do método de administração e dos regimes de dosagem. Estes resultados sugerem que existe um fator intrínseco à obesidade que reduz a resposta às terapêuticas. Além disso, a obesidade, também cria desafios técnicos para cirurgias relacionadas com a DII. Esta maior complexidade resulta num risco aumentado de procedimentos laparoscópicos que são convertidos em laparotomia, bem como em tempos cirúrgicos mais longos. O tratamento da obesidade parece ter o potencial de ter um efeito relativamente favorável nos resultados da DII. A cirurgia bariátrica parece ser relativamente segura e eficaz em doentes obesos com DII.

Conclusão: Dada a significativa lacuna de conhecimento sobre o impacto da obesidade na gestão da DII, é imperativo realizar estudos adicionais para compreender as implicações desse problema em constante crescimento nesta população específica.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Obesidade; Doença de Crohn; Colite Ulcerosa; Índice de Massa Corporal; Adiposidade visceral; Inflamação.

Abstract

Introduction: The global prevalence of obesity has increased dramatically in recent years and, in parallel, there has also been an increase in the incidence and prevalence of Inflammatory Bowel Disease (IBD). There are several pathophysiological theories that highlight the influence of obesity on the multifactorial process underlying the development of IBD. Furthermore, the increase in the prevalence of obesity in this population results in the need to better understand the effect it has on the treatment of IBD.

Objectives: Bibliographical review of the impact of obesity on the pathogenesis, evolution and approach to IBD. In addition, this dissertation aims to understand the potential effect of obesity treatment on the outcomes of IBD.

Methodology: Bibliographic search of scientific articles written in English and indexed in the Pubmed electronic database, using the following keywords individually or in combination: Inflammatory bowel disease; Obesity; Crohn's disease; Ulcerative Colitis; Body mass index; Visceral adiposity; Inflammation. After reading and critically analyzing the titles and abstracts, the most current and scientifically relevant publications were selected in accordance with the objectives proposed for this literature review.

Development: Adipose tissue can be considered a biologically active organ, composed of complex cells that continuously produce and secrete factors that lead to a state of chronic low-grade inflammation. Studies on the impact of obesity on disease progression and complications associated with IBD have shown contradictory results. However, there seems to be evidence that obesity can increase the inflammatory activity of IBD, leading to an increase in hospitalization time and the likelihood of extraintestinal manifestations. Recent pharmacokinetic studies suggest that, in patients treated with biologics, body weight is a risk factor for higher drug clearance, a shorter half-life and lower minimum concentrations. Thus, obesity has been associated with an increased risk of failure of anti-TNF agents, regardless of the method of administration and dosage regimens. These results suggest that there is a factor intrinsic to obesity that reduces the response to therapies. In addition, obesity also creates technical challenges for IBD-related surgeries. This greater complexity results in an increased risk of laparoscopic procedures being converted to laparotomy, as well as longer surgical times. The treatment of obesity seems to have the potential to have a relatively favorable effect on IBD outcomes. Bariatric surgery appears to be relatively safe and effective in obese IBD patients.

Conclusion: Given the significant gap in knowledge about the impact of obesity on the management of IBD, it is imperative to conduct additional studies to understand the implications of this ever-growing problem in this specific population.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Obesity; Crohn's Disease; Colitis; Ulcerative Colitis; Body Mass Index; Visceral Adiposity; Inflammation.

Lista de Abreviaturas

APN: Adiponectina

ATG16L1: *Autophagy-related 16-like 1*

CU: Colite Ulcerosa

DC: Doença de Crohn

DII: Doença Inflamatória Intestinal

GWAS: *Genome-wide association studies*

IFN- γ : *interferon gamma*

IGRM: *immunity related GTPase M*

IL-1: *Interleukin-1*

IL-6: *Interleukin-6*

IL-8: *Interleukin-8*

IL23R: *Interleukin 23 receptor*

IMC: Índice de Massa Corporal

IPPA: *leal Pouch-Anal Anastomosis*

JAKSTAT: *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*

MAdCAM-1: Molécula-1 de adesão celular de adressina vascular anti-mucosa

NAFLD: *Nonalcoholic fatty liver disease*

NASH: *Nonalcoholic steatohepatitis*

NLRs: *NOD-like receptors*

NOD 2: *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2*

PCR: Proteína C reativa

SNP: *Single nucleotide polymorphisms*

TGF- β 1: *Transforming growth factor beta 1*

TLRs: *Toll-like receptors*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor alpha*

VDZ: Vedolizumab

Índice

Agradecimentos	i
Resumo.....	ii
Abstract	iii
Lista de Abreviaturas	iv
Lista de Tabelas.....	vi
Lista de Figuras	vii
Introdução	1
1. Definição de Doença Inflamatória Intestinal.....	1
2. Epidemiologia da Doença Inflamatória Intestinal	1
3. Classificação da Doença Inflamatória Intestinal.....	2
4. Etiologia e Fisiopatologia da Doença Inflamatória Intestinal	2
5. Manifestações clínicas e diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal.....	3
6. Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal	4
Objetivos	7
Metodologia.....	7
Desenvolvimento.....	8
1. Prevalência de obesidade em doentes com DII	8
2. Obesidade na patogénese da DII.....	9
2.1 Tecido adiposo visceral e DII.....	10
3. Impacto da obesidade no curso da DII	11
3.1 Esteatose hepática na DII	13
4. Impacto da obesidade no tratamento da DII	14
4.1 Tratamento médico	14
4.2 Tratamento cirúrgico	17
5. Impacto do tratamento da obesidade nos resultados da DII.....	18
5.1 De-novo DII após cirurgia bariátrica	20
Conclusão	22
Referências	24
Anexos	32

Lista de Tabelas

Tabela I - Classificação de Montreal da Doença de Crohn	32
Tabela II - Classificação de Montreal da Colite Ulcerosa	32
Tabela III - Fatores ambientais implicados na fisiopatologia da Doença Inflamatória Intestinal	33
Tabela IV - Comparação das características diagnósticas da Colite Ulcerosa e Doença de Crohn ...	33
Tabela V - Classificação do IMC em adultos	34

Lista de Figuras

Figura 1- Proposta de abordagem terapêutica na DC	35
Figura 2- Proposta de abordagem terapêutica na CU	36

Introdução

1. Definição de Doença Inflamatória Intestinal

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma condição caracterizada pela inflamação imunomediada do trato gastrointestinal, englobando duas entidades predominantes: a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU). Embora, atualmente permaneça um desafio a compreensão global da fisiopatologia da DII, a literatura mais recente indica que esta resulta de uma complexa interação entre várias variáveis. Destacam-se entre elas os fatores genéticos, ambientais, epiteliais, microbianos e imunológicos.¹⁻³ A evolução crónica características destas patologias, marcada pela alternância entre períodos de agudização e remissão dos sintomas, acarreta uma elevada morbidade, conduzindo a um potencial impacto negativo na qualidade de vida dos doentes.¹⁻⁴

2. Epidemiologia da Doença Inflamatória Intestinal

A incidência e prevalência da DII está a aumentar em todo o mundo. Estima-se que afete mais de 2 milhões de pessoas na América do Norte e 3,2 milhões de pessoas na Europa.⁵ Ademais, nas últimas décadas verificou-se um aumento da incidência em países recentemente industrializados cujas sociedades se tornaram mais ocidentalizadas devido ao rápido desenvolvimento socioeconómico.⁵⁻⁷ Embora a consciencialização da população, o acesso aos cuidados de saúde e o avanço das infraestruturas contribuam para o aumento da incidência da DII nos países recentemente industrializados, o impulso central é a exposição ambiental associada à ocidentalização da sociedade.⁸ Além disso, dada a sua natureza crónica, início precoce e baixa mortalidade, a prevalência da DII tem aumentado a uma taxa mais elevada do que a incidência. No contexto português, os dados refletem a mesma trajetória. As projeções preveem que a prevalência de DII aumente 4-6% por ano em Portugal, assim, em 2030, a prevalência prevista variará entre 325 por 100.000 e 491 por 100.000 pessoas.⁷ As teorias prevaletentes sugerem que as exposições ambientais, particularmente, no início da vida, alteram a diversidade, composição e função da microbiota intestinal conduzindo ao desenvolvimento de DII numa fase posterior da vida. A modulação das exposições ambientais na população em geral, e particularmente nos doentes com maior suscetibilidade para DII, tem o potencial de prevenir o desenvolvimento de DII e reduzir a sua incidência no futuro.⁸

3. Classificação da Doença Inflamatória Intestinal

A DC e a CU diferem a nível fisiopatológico, áreas afetadas do trato gastrointestinal, sintomas, complicações, evolução da doença e tratamento.⁹ A DC pode afetar todos os segmentos do trato gastrointestinal, sendo os mais comuns o íleo terminal e o cólon. A inflamação é tipicamente segmentar, assimétrica e transmural. A maioria dos doentes apresenta um fenótipo inflamatório no momento do diagnóstico, mas com o passar do tempo podem surgir complicações como estenoses, fístulas e abscessos.¹⁰ Por outro lado, a CU envolve o reto e pode atingir parte do cólon ou todo o cólon num padrão contínuo. Além disso, a inflamação na CU é limitada à mucosa e submucosa.^{1,9,10} A DC e a CU são classificadas com base no seu fenótipo pela classificação de Montreal. [Tabela I e II] ^{11,12}

4. Etiologia e Fisiopatologia da Doença Inflamatória Intestinal

Embora a etiopatogénese da DII exata permaneça desconhecida, estudos recentes implicaram diferentes fatores genéticos, ambientais e imunológicos, juntamente com o envolvimento do microbioma intestinal.¹³ Os *Genome-wide association studies* (GWAS) forneceram informações importantes sobre a etiologia e o desenvolvimento da DII. Até à data, mais de 240 loci de suscetibilidade à DII foram identificados através desta abordagem.^{1,14} O *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2* (NOD2) foi o primeiro gene que se descobriu estar associado à DC e foi associado a um fenótipo da doença fibroestenotante ileal. O *autophagy-related 16-like 1* (ATG16L1), um componente-chave na resposta autofágica a agentes patogénicos invasores, tem sido associado a um risco acrescido de DC ileal. Um outro gene envolvido no processo de autofagia, *immunity related GTPase M* (IGRM), tem sido associado à doença penetrante. Ademais, os GWAS identificaram numerosos *Single nucleotide polymorphisms* (SNP) no *gene interleukin 23 receptor* (IL23R), com elevada associação à DC e à CU.¹⁵

Atualmente é reconhecido que a disbiose intestinal é um fator potencialmente relacionado à patogénese da DII.^{1,2,16} De realçar que as áreas com elevadas cargas bacterianas estão relacionadas com uma maior incidência de DC e CU, principalmente no íleo terminal e no cólon.¹⁶ O declínio da diversidade e estabilidade bacteriana, principalmente causados pelo enriquecimento dos filos *Proteobacteria* e *Actinobacteria* e pela diminuição dos membros do filo *Firmicutes* são achados característicos da DII.¹⁷

As diferenças epidemiológicas conhecidas em todo o mundo, como a correlação entre a maior incidência da doença e os países desenvolvidos, sugerem que o fator ambiental pode ser um fator etiológico da DII. De facto, muitos fatores ambientais, incluindo a dieta, os fármacos, a poluição da água, o sono e o stress, foram identificados como fatores de risco para a DII.^{1,13} Em relação ao tabagismo este parece agravar a DC, ao mesmo tempo que protege contra a CU.¹ [Tabela III]

A desregulação imunológica na DII é caracterizada por danos epiteliais, expansão da inflamação impulsionada pela flora intestinal e por um grande número de células que se infiltram na lâmina própria, incluindo células T, células B, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos e uma falha da regulação imunitária no controlo da resposta inflamatória. As células da lâmina própria ativadas produzem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias no tecido local, incluindo TNF, IL-1 β , IFN- γ e citocinas da via IL23/Th17.^{1,18}

5. Manifestações clínicas e diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal

As manifestações clínicas da DC variam de acordo com o(s) segmento(s) do tubo digestivo afetado(s) e fenótipo da doença. Os doentes com DC frequentemente reportam diarreia, dor abdominal, perda de peso, fadiga e anorexia. Estima-se que cerca de um terço dos doentes apresenta doença perianal, nomeadamente, fistulas e abscessos.^{9,10}

Em relação à CU, a apresentação clínica pode variar de acordo com a extensão e gravidade da doença. Os doentes com proctite podem apresentar predominantemente urgência, tenesmo e retorragias, enquanto na pancolite a diarreia com sangue e a dor abdominal podem ser mais proeminentes. Até 10% dos doentes com proctite ou colite esquerda podem apresentar obstipação paradoxal.¹⁹

O diagnóstico da DII baseia-se numa combinação de sintomas, resultados analíticos, endoscópicos e histológicos.²⁰⁻²² No momento do diagnóstico, todos os doentes devem fazer uma avaliação bioquímica com hemograma completo, parâmetros inflamatórios, iões, enzimas hepáticas e uma amostra de fezes para análise microbiológica, incluindo *Clostridium difficile*.^{21,23} O hemograma completo pode revelar trombocitose, anemia e leucocitose. A presença de marcadores inflamatórios elevados está amplamente correlacionada com a gravidade clínica na DC, mas menos na CU, exceto no caso de colite aguda grave. No entanto, os marcadores laboratoriais de inflamação crónica podem ser normais tanto na CU como na DC. O marcador mais sensível da inflamação intestinal na DII é a calprotectina fecal. Os valores de calprotectina estão

fortemente correlacionados com os índices endoscópicos de atividade da doença. No entanto, a calprotectina fecal não possui a especificidade necessária para distinguir a DII de outras causas de inflamação intestinal.^{20,23}

Para um diagnóstico fiável de CU e DC, deve ser obtida uma ileocolonosopia com um mínimo de duas biópsias das regiões inflamadas. Além disso, biópsias adicionais de regiões não inflamadas e de todos os segmentos do cólon (incluindo o reto, especialmente na CU) são úteis no processo de diagnóstico e para diagnosticar a patologia microscópica.²¹ Nenhuma característica endoscópica é específica da DC ou da CU. As características endoscópicas mais úteis da CU são consideradas o envolvimento contínuo e confluyente do cólon com demarcação clara da inflamação e envolvimento rectal. As características endoscópicas mais úteis na DC são lesões descontínuas, presença de estenoses e fístulas e envolvimento perianal.²⁰

A inflamação crónica focal e irregular, definida pela presença de linfócitos e plasmócitos, a irregularidade focal das criptas e os granulomas são características microscópicas relacionadas com a DC.^{20,21} Por outro lado, a plasmocitose basal focal ou difusa foi reconhecida como a característica mais precoce com o valor preditivo mais elevado para o diagnóstico da CU.²⁰

A sistematização entre os diversos achados clínicos e os resultados dos exames complementares de diagnóstico permitem diferenciar ambas as patologias. [Tabela IV]²⁴

6. Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

O tratamento deve ser sempre adaptado ao local, à extensão e à evolução da doença em cada doente, com adaptações adicionais orientadas pela resposta clínica.²⁵ Assim, os objetivos do tratamento são controlar os sintomas, induzir a remissão, minimizar os efeitos sistémicos e, em última análise, prevenção de ocorrência de agudizações e complicações.^{24,25}

Atualmente é amplamente reconhecido que a DII é uma doença progressiva e, na ausência de tratamento oportuno e eficaz, podem surgir complicações no trato gastrointestinal ao longo do curso da doença. Este reconhecimento levou à revisão das abordagens convencionais de tratamento “*step-up*” com base na ideia de que a introdução de terapêuticas mais eficazes no início do curso da doença pode potencialmente modificar a trajetória da doença recorrendo a uma abordagem “*top down*”. O tratamento precoce e eficaz, com estratificação e monitorização otimizada dos doentes, utilizando conceitos de tratamento para o alvo e controlo rigoroso, está a emergir como uma estratégia terapêutica superior.²⁶

A gravidade da doença pode ajudar a orientar as recomendações terapêuticas [Figura 1 e 2].^{9,22}

Nas últimas duas décadas, registaram-se avanços consideráveis na terapêutica da DII, com a introdução de terapêutica imunomoduladora, biológicos e, mais recentemente, pequenas moléculas.²⁶

As terapêuticas não biológicas, como os aminosalicilatos, as tiopurinas e os corticosteroides, melhoram a sintomatologia, mas não alteram a progressão global da doença. Os fármacos biológicos que utilizam anticorpos monoclonais direcionados ao fator de necrose tumoral α (TNF- α), como infliximab, adalimumab, golimumab e certolizumab pegol, surgiram como uma promissora opção para alcançar a remissão. No entanto, aproximadamente um terço dos doentes com DII são não-respondedores primários à terapia de indução com inibidores de TNF- α e outro terço tornam-se não-respondedores secundários durante a terapia de manutenção com inibidores de TNF- α . Face a esta realidade, têm sido desenvolvidas novas abordagens terapêuticas, nomeadamente novos fármacos biológicos, anti-integrinas, anti-citocinas, inibidores da Janus Kinase (JAK) como o tofacitinib e molécula-1 de adesão celular de adressina vascular anti-mucosa (MAdCAM-1).²⁷

As indicações para o tratamento cirúrgico na DC incluem complicações decorrentes da DC, nomeadamente, perfuração intestinal, estenoses e fístulas. Estima-se que pelo menos metade dos doentes com DC são submetidos a um ou mais procedimentos cirúrgicos durante a sua vida.

O tratamento da DC ativa complicada por abscessos intra-abdominais é desafiante. A drenagem percutânea guiada por imagem de abscessos intra-abdominais uniloculares, acessíveis e bem definidos é recomendada como abordagem primária.²⁸

A cirurgia diferida é a opção preferencial em doentes adultos com DC que apresentem oclusão aguda do intestino delgado sem isquemia intestinal ou peritonite.²⁸ A formação de estenoses intestinais ocorre frequentemente no decurso da DC. O tratamento conservador é a opção preferida na ausência de peritonite. O tratamento conservador primário permite a otimização do estado nutricional e de imunossupressão antes de uma potencial cirurgia eletiva.²⁹

A estrituroplastia é uma opção segura para tratar as estenoses do intestino delgado relacionadas com a DC. A estrituroplastia pode ser preferível à ressecção de segmentos longos do intestino, com potencial redução das taxas de recorrência cirúrgica.²⁸

A colectomia segmentar é adequada para doentes com um único segmento do cólon envolvido na DC. Se múltiplos segmentos do cólon envolvidos, a colectomia (sub)total é a

abordagem preferida. Assim, a extensão da ressecção do cólon é definida pelo *timing* cirúrgico, (cirurgia eletiva vs cirurgia de emergência) e pelo número de segmentos do cólon envolvidos.²⁸

Estima-se que té 25% dos doentes com CU necessitam de uma intervenção cirúrgica ao longo da vida. Depois da proctoclectomia total para a CU clinicamente refratária, a *Ileal Pouch-Anal Anastomosis* (IPAA) é o procedimento de eleição, no entanto, a ileostomia terminal permanente também é uma opção razoável para alguns doentes. Assim, deve ser efetuada uma abordagem individualizada às características do doente.³⁰ A IPAA pode ser efetuada em duas ou três fases. A IPAA modificada em duas fases pode estar associada a menos complicações e a menor tempo de internamento.^{31,32} Uma IPAA modificada em duas fases compreende, em primeiro lugar, uma colectomia total com ileostomia terminal, deixando o reto *in situ*, seguida de uma proctectomia e de uma reconstrução *ileal pouch-anal* com remoção da ileostomia. A proctectomia e a construção da IPAA podem então ser realizadas em conjunto como uma abordagem de duas etapas modificada. A IPAA de duas etapas modificada pode tornar-se um padrão de tratamento, substituindo a IPAA de uma etapa, de duas etapas e de três etapas.³³⁻³⁵

Apesar do risco acrescido de displasia retal, cancro e recorrência de displasia ou cancro, a anastomose ileo-retal pode ser uma opção para os doentes com CU e um reto minimamente afetado.

Objetivos

Avaliar o impacto da obesidade na patogénese, na evolução e na abordagem da DII. Adicionalmente, esta dissertação visa perceber, o efeito potencial do tratamento da obesidade nos resultados da DII.

Metodologia

A metodologia desta revisão bibliográfica consistiu na pesquisa bibliográfica de artigos científicos redigidos em língua inglesa, indexados na base de dados eletrónica *Pubmed* e de forma individual ou combinada utilizar como termos de busca as seguintes palavras-chave: *Inflammatory bowel disease; Obesity; Crohn's disease; Ulcerative Colitis; Body mass index; Visceral adiposity; Inflammation*. Foram selecionados artigos publicados na última década, dando primazia às publicações dos últimos cinco anos. O principal critério de inclusão foi a relevância científica de acordo com os objetivos propostos para esta revisão bibliográfica, sem restrição no tipo de artigo. Os principais critérios de exclusão incluíram artigos que não se enquadravam na temática em avaliação. Após a leitura e análise crítica dos títulos e abstract das publicações encontradas, foram selecionadas as 99 publicações citadas para o desenvolvimento da presente dissertação.

Desenvolvimento

1. Prevalência de obesidade em doentes com DII

A obesidade é uma doença crónica complexa definida pelo excesso de gordura corporal. O diagnóstico do excesso de peso e da obesidade é realizado com recurso ao cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) que resulta do quociente entre o peso (kg) e a altura² (m²). [Tabela V] O IMC é um marcador substituto da adiposidade e medidas adicionais, como a circunferência da cintura, podem ser úteis para o diagnóstico da obesidade.³⁶

A literatura demonstra que a obesidade está associada a um estado de inflamação crónica de baixo grau podendo-se associar à ocorrência de outras patologias e a numerosas complicações, incluindo diabetes, hipertensão arterial, patologias cardíacas, esteatose hepática, infertilidade, síndrome da apneia obstrutiva do sono, doença do refluxo gastroesofágico, patologias musculoesqueléticas, demência e cancro. Ademais, a obesidade está também associada à ocorrência de doenças autoimunes como a artrite reumatoide e a psoríase.³⁷

A prevalência global de obesidade aumentou drasticamente nos últimos anos. A nível mundial, a prevalência de obesidade nos adultos mais do que duplicou desde 1990 e nos adolescentes quadruplicou. Em 2022, 43% dos adultos tinham excesso de peso e 25% eram obesos.³⁶

Paralelamente, a incidência e prevalência da DII também estão a aumentar globalmente.³⁸ De facto, apesar da DII estar frequentemente associada ao baixo peso (IMC < 18.5 kg/m²), vários estudos consideram que o excesso de peso e a obesidade também são comuns em doentes com DII.³⁹ O excesso de peso pode estar presente em 20-40% dos doentes com DII nos países ocidentais, enquanto a obesidade pode afetar cerca de 15-40% desta população.⁴⁰ Aproximadamente 20% das crianças com DC e 30% com CU têm excesso de peso ou são obesas.⁴¹ Um estudo de coorte de base populacional com acompanhamento a longo prazo de 316799 crianças em idade escolar demonstrou que existe uma associação direta entre o IMC em idade pediátrica e a DC diagnosticada antes dos 30 anos de idade, bem como uma associação inversa entre o IMC infantil e a CU, independentemente da idade. Esta afirmação apoia a hipótese da obesidade ser um fator de risco para a DC e sugere que o baixo peso na infância pode ser um fator de risco para a CU.⁴¹

Foi realizado um estudo com o objetivo de determinar a prevalência de obesidade no momento do diagnóstico de DII numa coorte de base populacional de residentes do condado de

Olmsted, Minnesota, que receberam o diagnóstico de CU. Nesta coorte de base populacional de 417 doentes diagnosticados com CU entre 1970 e 2010, a prevalência de obesidade na altura do diagnóstico de CU aumentou significativamente ao longo do tempo. Enquanto a obesidade estava presente em apenas 12,5% dos doentes com CU na primeira metade do período de estudo (1970-1989), estes números duplicaram para os doentes diagnosticados durante a segunda metade (1990-2010), com 24,9% dos doentes com CU classificados como obesos.⁴² Estes resultados corroboram os de outros dados disponíveis, que documentam percentagens de obesidade em doentes com DII que variam entre 15-35%. Assim, a crescente prevalência de obesidade nesta população ao longo do tempo parece corresponder à tendência global de aumento da prevalência de obesidade.

2. Obesidade na patogénese da DII

O tecido adiposo pode ser considerado um órgão biologicamente ativo composto por células complexas que produzem e segregam continuamente fatores que conduzem a um estado de inflamação crónica de baixo grau. Estes fatores designados por adipocinas como a adiponectina (APN), a *Interleukin-1* (IL-1), a *Interleukin-6* (IL-6), a *Interleukin-8* (IL-8), o IFN- γ , o TNF- α , a leptina, a apelina, a quimerina e a resistina modulam uma variedade de funções metabólicas e funções imunitárias.^{43,44}

A APN regula a sensibilidade à insulina e desempenha um papel anti-inflamatório crucial.^{45,46} No entanto, esta está diminuída nos indivíduos obesos, contribuindo assim para a produção contínua de moléculas pró-inflamatórias. Os níveis reduzidos de APN desempenham um papel permissivo na libertação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6. Assim, a resistência à insulina é promovida pela citocina pró-inflamatória TNF- α que inibe a atividade da tirosina quinase no recetor da insulina.⁴⁶

Por outro lado, a leptina tem efeitos pleiotrópicos uma vez que o recetor da leptina é expresso constitutivamente e medeia uma série de efeitos metabólicos através das vias *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription* (JAKSTAT). A sua principal função é proporcionar a homeostase do peso corporal, resultando num aumento do gasto energético e numa redução da ingestão alimentar mediada pelo hipotálamo. Para além disso, esta adipocina desempenha uma função crucial na regulação imunitária atuando como um potente mediador pró-inflamatório.^{47,48} Na obesidade, pode haver um aumento da resistência à leptina ou, raramente, uma deficiência genética.⁴⁶

Além disso, o tecido adiposo pode afetar a produção de zonulina, um mediador chave das junções estreitas intercelulares e alterar outros componentes das junções estreitas intercelulares na mucosa intestinal, o que aumenta a produção de adipocinas inflamatórias, translocação bacteriana e infiltração de células T.^{45,49}

Esses insultos contínuos levam a um estado perpetuo de inflamação crônica de baixo grau que por sua vez aumenta a produção de vários fatores pró-inflamatórios.^{45,46}

Outros mecanismos da obesidade na DII incluem a disfunção da barreira intestinal e alterações na microbiota intestinal. A obesidade e a DII estão associadas à disbiose, juntamente com uma redução da diversidade bacteriana.⁴⁶ Uma dieta rica em gordura diminui a diversidade da microbiota intestinal e conseqüentemente a produção de mucina e de outros fatores antimicrobianos. As bactérias invasivas e os produtos bacterianos desencadeiam a sinalização inata de NOD-like receptors (NLRs) e toll-like receptors (TLRs), especificamente TLR4, NOD1 e, possivelmente, NLRP3, para induzir respostas inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias libertadas pelo sistema imunitário inato contribuem para o aumento da permeabilidade intestinal, o que aumenta o risco de translocação bacteriana, conduzindo ao subsequente início de inflamação sistêmica.⁵⁰

2.1 Tecido adiposo visceral e DII

O tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo e multifuncional envolvido no armazenamento de lípidos. O tecido adiposo está distribuído em dois compartimentos principais, subcutâneo e visceral. A diferenciação exata entre tecido adiposo subcutâneo e visceral é possível através da ressonância magnética abdominal ou da tomografia computadorizada.⁴⁸

O tecido adiposo visceral apresenta-se como um indicador mais preciso na previsão da progressão da doença, representando um fator de risco mais significativo para as complicações da DC do que a obesidade determinada unicamente pelo IMC.⁵¹ A adiposidade visceral, medida pelo volume do tecido adiposo visceral, pode estar associada a um aumento significativo do risco de doença penetrante e cirurgia na DC.⁵² O compartimento peri-intestinal do tecido adiposo visceral, o tecido adiposo mesentérico, parece desempenhar um papel particularmente importante na DII.⁴⁵

A perda da integridade da barreira imunitária intestinal favorece a translocação das bactérias para o tecido adiposo mesentérico.⁴⁷ O tecido adiposo mesentérico hipertrofiado, que envolve o intestino inflamado, é chamado de “*creeping fat*” e é patognomônico da DC.⁴⁵

A “*creeping fat*” está associada à hiperplasia da muscular própria, à inflamação transmural e à fibrose intestinal.⁴⁴ Nestes locais o fator de crescimento transformador pró-fibrótico (TGF)- β 1 é regulado positivamente, o que ativa as células da *muscularis propria* para produzir quantidades excessivas de matriz extracelular, e promove a hiperplasia da *muscularis propria* atualmente considerada o principal contribuinte para o espessamento da parede intestinal e luminal.⁵³ Estas alterações podem contribuir para a forma estenosante da doença.^{44,53}

3. Impacto da obesidade no curso da DII

A obesidade parece estar relacionada com um aumento do risco de gravidade da DII e das complicações associadas. No entanto, estudos recentes têm demonstrado resultados divergentes. Alguns estudos sugerem que a síndrome metabólica, pode ter um impacto mais significativo do que a própria obesidade em si.⁵⁴

Um estudo de coorte em que foram incluídos 7296 doentes com DII (4748 doentes com DC, 19,5% obesos; 2548 doentes com CU, 20,3% obesos), revelou que tanto os doentes com DC como com CU com obesidade no início do estudo tinham uma prevalência significativamente mais baixa de remissão clínica. Ademais, os doentes obesos com DC e CU apresentavam um risco mais elevado de ter doença ativa, incluindo um risco mais elevado de agudização e de doença persistentemente ativa, em comparação com os doentes com IMC normal.⁵⁵

Um outro estudo de coorte realizado na Suíça que incluiu 3075 doentes com DII revelou que os doentes com DC e obesidade apresentavam índices mais elevados de atividade da doença em comparação com indivíduos com peso normal, além disso, numa análise de regressão logística multivariada, a obesidade foi negativamente associada à remissão da doença na DC. Adicionalmente, os doentes com DC e obesidade tinham maior probabilidade de desenvolver complicações da doença.⁵⁶

Entre aqueles com CU estudos recentes sugerem que a obesidade tem uma relação inversa com a gravidade da doença.^{56,57} Similarmente, um estudo com o objetivo de determinar o efeito do excesso de peso ou da obesidade na gravidade e na evolução clínica da CU revelou que a pancolite estava inversamente relacionada com o peso. O IMC também estava inversamente

correlacionado com a gravidade da doença, com uma proporção significativamente menor de anos com doença crónica ativa entre os indivíduos com excesso de peso em comparação com os indivíduos com peso normal.⁵⁸

Por outro lado, um estudo realizado com um total de 417 adultos diagnosticados com CU entre 1970-2010, demonstrou que os doentes obesos tinham um risco 72% superior de hospitalização quando comparados com os doentes com peso normal. Além disso, com cada aumento incremental do IMC em 1 kg/m², o risco de hospitalização aumentou 5% e o risco de utilização de corticosteroides aumentou 2,6%. Ao comparar a extensão da CU entre as categorias de IMC, os doentes obesos tinham maior probabilidade de ter doença do lado esquerdo ou extensa em oposição à proctite isolada.⁴²

Em estudos sobre a hospitalização de doentes com DII, foi observada uma relação entre o aumento do IMC e um acréscimo nos custos de saúde, além de um maior tempo de internamento hospitalar.⁵⁴ Um estudo de base populacional com 143190 doentes com DII demonstrou que a obesidade estava, por si só, associada a um maior número de readmissões por todas as causas aos 30 e aos 90 dias, em comparação com os doentes não obesos. Além disso, os doentes obesos tiveram hospitalizações mais prolongadas e mais dispendiosas na admissão inicial.⁵⁹ Similarmente, um outro estudo revelou que doentes obesos apresentavam uma carga e custos de hospitalização consideravelmente mais elevados em comparação com os doentes não obesos. Comparados aos doentes não obesos, os doentes obesos tiveram uma estadia hospitalar anual mais longa, com custos de hospitalização mais elevados e maior probabilidade de serem hospitalizados por condições evitáveis ou complicações cardiopulmonares.⁵⁷

No que diz respeito ao desenvolvimento de manifestações extraintestinais um estudo demonstrou que os doentes com IMC mais elevado eram mais propensos a terem manifestações extraintestinais. Assim, o aumento das manifestações extraintestinais em doentes com IMC elevado sugere que a inflamação crónica associada à obesidade pode desempenhar um papel na inflamação extraintestinal.⁶⁰

Relativamente ao início, progressão e envolvimento da doença, um estudo de caso-controlo composto por 807 doentes com DII, quer CU quer DC revelou que a idade de início da DII foi mais precoce na população obesa. No entanto, não foi detetada qualquer diferença na extensão da doença. A atividade da doença foi semelhante entre indivíduos obesos e não obesos, tanto para a CU como para a DC. Os doentes obesos com DII apresentavam mais frequentemente hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e esteatose hepática não alcoólica. Na análise multivariada, o

único fator que parecia estar independentemente ligado à obesidade na DII era a circunferência abdominal elevada.⁶¹

3.1 Esteatose hepática na DII

A *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) caracteriza-se por uma acumulação excessiva de gordura hepática, associada à resistência à insulina, sendo definida pela presença de esteatose em >5% dos hepatócitos. A NAFLD inclui duas patologias distintas com prognósticos diferentes: fígado gordo não alcoólico e *Nonalcoholic steatohepatitis* (NASH), esta última abrange um amplo espectro de gravidade da doença, incluindo fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular.⁶²

Estudos recentes sugerem que a prevalência de NAFLD nos doentes com DII é superior à prevalência de NAFLD na população geral.⁶³ Nos doentes com DII, o risco acrescido de desenvolver NAFLD pode estar relacionado com fatores relacionados com a doença intestinal, como a atividade inflamatória, a duração da doença, a cirurgia intestinal prévia, a utilização prolongada de corticosteroides, imunossupressores e biológicos.

Um estudo com o objetivo de avaliar a prevalência de esteatose e fibrose hepática numa coorte de doentes com DII e a identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de NAFLD englobou 178 doentes com DII em que foram recolhidos dados demográficos, antropométricos e bioquímicos, bem como hábitos alimentares. A ultrassonografia abdominal e a elastografia transitória foram realizadas para avaliar a presença de NAFLD e fibrose hepática, respetivamente. A NAFLD foi detetada por imagiologia em 40,4% dos doentes. A comparação entre doentes com e sem NAFLD não mostrou diferenças significativas em termos de gravidade da DII, duração da doença, localização/extensão, uso de fármacos relacionados com a DII e cirurgia. A NAFLD foi significativamente associada à presença de síndrome metabólica. Os doentes com DII e NAFLD apresentaram um consumo calórico e lipídico mais elevado do que os doentes sem NAFLD, independentemente da atividade da doença.⁶⁴

Um outro estudo realizado com o objetivo de determinar a prevalência de esteatose hepática nos doentes com DII em que foram incluídos 132 doentes, com uma duração mediana da doença de 10 anos, demonstrou que dos doentes com DII, 30,3% tinham NAFLD e que os fatores associados à NAFLD foram a idade, o IMC, a duração da doença.⁶⁵

A esteatose hepática está associada à obesidade havendo uma relação dose-dependente entre o IMC e o risco de NAFLD.⁶⁶ Foi realizado um estudo para avaliar o papel do aumento de

peso ao longo do tempo no desenvolvimento e progressão da esteatose hepática em doentes com DII. Este estudo incluiu um total de 49 indivíduos, que frequentaram regularmente o serviço de DII do Hospital Universitário Azienda "Mater Domini" em Catanzaro (Itália), entre janeiro de 2014 e outubro de 2018, dos quais 55% tinha excesso de peso/obesidade. Este estudo revelou uma maior probabilidade de agravamento da esteatose hepática nos indivíduos que aumentaram mais do que 6% do peso corporal, ao longo de quatro anos, comparativamente com aqueles com um acréscimo de peso inferior a este valor.⁶⁷

4. Impacto da obesidade no tratamento da DII

4.1 Tratamento médico

Os objetivos terapêuticos na gestão da DII evoluíram para incorporar a busca pela cicatrização da mucosa e/ou cicatrização radiológica transmural. Esta evolução tem sido associada a desfechos positivos, como a consecução da remissão clínica, redução no número de hospitalizações, menor incidência de intervenções cirúrgicas e aprimoramento da qualidade de vida.⁶⁸ Ademais, tem sido estabelecida uma correlação entre níveis séricos mais elevados de agentes anti-TNF e a obtenção de remissão clínica e endoscópica na DII.^{69,70} Nesse contexto, a vigilância terapêutica dos fármacos assume um papel crucial na gestão de doentes com DII submetidos a tratamentos com biológicos anti-TNF visando otimizar a terapêutica e alcançar os objetivos preconizados para o tratamento.⁷¹

De uma forma geral, as investigações farmacocinéticas sugerem que a obesidade pode representar um elemento prognóstico desfavorável na resposta de um doente com DII ao tratamento. De facto, o peso corporal elevado foi identificado como um fator de risco associado a uma maior depuração do fármaco, resultando numa semivida reduzida e em concentrações mínimas mais baixas do fármaco. Este efeito pode estar relacionado com a rápida proteólise e com um fenómeno designado por "TNF sink".⁷² A maior adiposidade em doentes obesos resulta numa maior carga de TNF- α do que nos doentes com peso normal, o que pode afetar diretamente o nível mínimo dos agentes anti-TNF.⁷³

A obesidade tem sido associada a um incremento do risco de insucesso no tratamento anti-TNF, independentemente da modalidade de administração (subcutânea vs intravenosa) e dos regimes de dosagem (baseados no peso vs dose fixa). Uma meta-análise recente demonstrou que a obesidade aumenta a probabilidade de insucesso da terapêutica anti-TNF. A obesidade foi associada a uma maior probabilidade de insucesso do tratamento com anti-TNF em doentes com

CU, mas não em doentes com DC. Para além disso, a obesidade aumentou significativamente as probabilidades de insucesso do tratamento com agentes anti-TNF tanto com dose fixa como com dose baseada no peso.⁷³ Estes resultados apontam para a existência de um componente intrínseco à obesidade que compromete a resposta terapêutica, independentemente da dose de fármaco e do método de administração.

Similarmente, num outro estudo de coorte retrospectivo em que foram incluídos 160 doentes com CU tratada com biológicos, demonstrou que cada aumento de 1 kg/m² no IMC foi associado a um aumento de 4% no risco de insucesso do tratamento e aumento de 8% no risco de cirurgia/hospitalização. O IMC foi associado a um aumento do risco de insucesso do tratamento independentemente do regime de dosagem utilizado.⁷²

No entanto, um outro estudo com o objetivo de investigar se a obesidade pode influenciar a resposta ao infliximab em que foram incluídos 1205 doentes com DII tratados com infliximab não identificou qualquer diferença na remissão clínica ou resposta à terapêutica com base no IMC. Estes resultados foram consistentes em todos os estratos com base no tipo de doença (DC e CU) e no desenho do ensaio (terapia de indução e de manutenção). Estes resultados sugerem que, em doentes com DII tratados com um agente anti-TNF intravenoso administrado num regime de dosagem baseado no peso, a obesidade pode não influenciar significativamente os resultados clínicos a curto e médio prazo.⁷⁴

O infliximab usa uma dosagem baseada no peso e é administrado por via IV, enquanto o adalimumab é administrado por via subcutânea numa dose fixa. Neste sentido, um estudo com 122 doentes que englobou doentes tratados com infliximab e adalimumab em terapêutica de manutenção concluiu que o IMC não influencia diferencialmente os níveis mínimos de adalimumab e infliximab, embora tenha sido observada uma tendência para um nível mínimo inferior nos doentes tratados com adalimumab com um IMC superior a 30, sugerindo a hipótese de a dose baseada no peso e/ou a via de administração poderem influenciar a resposta à terapêutica.⁷⁵ Similarmente, num estudo de coorte de doentes dinamarqueses com DII tratados com agentes anti-TNF- α , não foi encontrada nenhuma associação global entre o excesso de peso/obesidade e o tempo até a perda de resposta em comparação com doentes com peso normal com regimes de tratamento idênticos.⁷⁶ Estes achados foram apoiados por uma revisão sistemática e metanálise demonstrando que a obesidade era um fator de risco para falha da terapêutica anti-TNF- α em diversas doenças reumáticas, mas não na DII.⁷⁷

O Vedolizumab (VDZ) é utilizado no tratamento da DII, administrado em dose fixa. Um estudo que englobou 179 doentes revelou que apesar da dosagem fixa de VDZ existia uma grande

variabilidade interindividual nas concentrações mínimas de VDZ. Neste estudo, um IMC mais elevado no início do tratamento com VDZ foi associado a concentrações mínimas mais baixas de VDZ.⁷⁸ Um estudo retrospectivo que incluiu 190 doentes examinou a relação entre o IMC e a necessidade de aumentar a dose, bem como a resposta global ao VDZ em doentes com DII. A obesidade não foi associada a taxas mais elevadas de escalonamento da dose de VDZ. No entanto, foi associada a taxas mais baixas de descontinuação do VDZ e normalização da PCR, mas não de remissão clínica sem corticosteroides ou remissão endoscópica.⁷⁹

Finalmente, um estudo investigou de que forma a obesidade afeta o tratamento com fármacos não biológicos, revelando uma maior frequência de tratamento prolongado com corticosteroides sistémicos e uso de antibióticos em indivíduos obesos.⁶¹ Além disso, um estudo de coorte que englobou 132 doentes com DII tratados com tiopurinas demonstrou que os doentes obesos tinham maior probabilidade de apresentar níveis subterapêuticos de nucleótidos de 6-tioguanina e um rácio de nucleótidos de metil mercaptopurina mais elevado, apesar de uma dose semelhante de tiopurinas, o que se tem demonstrado estar relacionado com a remissão da DII.⁸⁰

Em relação aos inibidores da Janus Kinase (JAK), um estudo realizado com o objetivo de explorar o impacto do IMC na eficácia/segurança do tofacitinib em doentes com artrite psoriática ativa demonstrou uma eficácia reduzida em doentes com IMC basal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.⁸¹ No entanto, numa análise *post hoc* dos estudos *OCTAVE* realizada com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do tofacitinib em doentes com CU, de acordo com o IMC basal demonstrou que as proporções de doentes que atingiram os *endpoints* de eficácia foram geralmente semelhantes entre os subgrupos de IMC, em análises de regressão univariada e multivariada. Assim, o IMC não foi um preditor significativo para remissão. Além disso, não se registou uma tendência consistente entre o IMC e o surgimento de eventos adversos. Contudo, entre os doentes nos quais foi administrado tofacitinib, as infeções graves foram numericamente superiores no subgrupo IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (3,2%) em comparação com outros subgrupos (0,4%), concluindo-se assim que a eficácia e a segurança do tofacitinib foram semelhantes em doentes com CU independentemente do IMC basal.⁸²

Por fim, uma análise *post hoc* com o objetivo de avaliar o impacto do IMC na eficácia do ustekinumab, antagonista da interleucina-12 e interleucina-23, no estudo IM-UNITI em que foram incluídos 254 doentes tratados com ustekinumab demonstrou que na semana 44 da IM-UNITI, as taxas de remissão clínica não diferiram entre aqueles cujo IMC era inferior ao peso, normal, excesso de peso ou obeso. A análise logística multivariada não revelou que o IMC fosse um preditor significativo de remissão clínica quando ajustado para covariáveis, no entanto, o nível do

fármaco ustekinumab na semana 44 foi significativamente mais baixo nos doentes obesos em comparação com os doentes com excesso de peso ou com IMC normal ou baixo peso.⁸³ São necessários mais estudos sobre os efeitos farmacodinâmicos do ustekinumab em doentes com IMC elevado.

4.2 Tratamento cirúrgico

Recentemente, têm sido efetuadas diversas investigações para analisar de que forma a obesidade influencia a probabilidade de ser necessária cirurgia associada à DII, assim como as particularidades da intervenção cirúrgica e as complicações decorrentes após o procedimento cirúrgico.

Um estudo de coorte que incluiu 74891 doentes, realizado com o objetivo de compreender a associação entre o IMC e os resultados pós-operatórios a 30 dias, incluindo a infeção da ferida cirúrgica, entre os doentes submetidos a cirurgia colorretal demonstrou que as probabilidades de qualquer infeção do local cirúrgico aumentam progressivamente à medida que o IMC aumenta da classe de obesidade I para a classe III. Em geral, os doentes da classe III de obesidade apresentaram maior probabilidade de infeção da ferida cirúrgica.⁸⁴

Embora a prevalência da obesidade em doentes com DII esteja a aumentar rapidamente, não é claro se a obesidade afeta os resultados cirúrgicos nesta população. Neste sentido, uma meta-análise realizada com o objetivo de avaliar o impacto da obesidade/excesso de peso em doentes submetidos a cirurgia para DII revelou que em comparação com os doentes não obesos (incluindo com excesso de peso), os doentes com DII obesos apresentaram um risco aumentado de complicações, nomeadamente infecciosas, bem como a probabilidade de necessidade de conversão para laparotomia. Entre as complicações não infecciosas, apenas a incidência de lesão visceral aumentou significativamente.⁸⁵

Similarmente, um outro estudo que incluiu um total de 758 doentes com DC que foram submetidos a ressecções ileocólicas entre 2007 e 2017 demonstrou a conversão para laparotomia e a infeção superficial do local cirúrgico aumentaram nos doentes obesos em comparação com os doentes não obesos e a obesidade foi um fator de risco independente para a infeção superficial do local cirúrgico.⁸⁶

Foi realizada uma revisão retrospectiva que englobou 909 doentes com CU submetidos a IPAA. Esta revisão demonstrou que os doentes obesos tinham menor probabilidade de serem

submetidos a procedimento laparoscópico, tinham maior perda hemática estimada e tempos operatórios mais longos. No pós-operatório, os doentes obesos tiveram um tempo de internamento superior, aumento da taxa de infeções superficiais do local cirúrgico e aumento da taxa de infeções do trato urinário.⁸⁷

Há evidências de que o subtipo e a distribuição da gordura podem ser um preditor ainda mais preciso dos resultados cirúrgicos, sendo os rácios de gordura subcutânea/visceral na região caudal os mais preditivos de maus resultados. Aliás, um estudo demonstrou que os doentes com DC com obesidade visceral apresentam um tempo operatório significativamente mais longo, maior perda hemática, maior comprimento de resseção intestinal, íleo pós-operatório e um maior número de complicações em geral.⁸⁸

No futuro, a adiposidade visceral, as medições da gordura subcutânea/visceral e o rácio adiposidades viscerais/músculos esqueléticos podem ser utilizadas para prever com maior precisão os resultados pós-operatórios.⁸⁹

5. Impacto do tratamento da obesidade nos resultados da DII

Dada a crescente prevalência de obesidade na população com DII, surge uma imperiosa necessidade de explorar o impacto das intervenções destinadas à perda de peso nos resultados da DII.

As opções de tratamento da obesidade incluem a modificação do estilo de vida, a farmacoterapia para perda de peso, abordagem endoscópica e abordagem cirúrgica. Embora uma dieta hipocalórica e o aumento da atividade física sejam as pedras angulares do tratamento da obesidade, continua a ser um enorme desafio para a maioria dos doentes alterar permanentemente os seus hábitos de vida. Além disso, os agentes farmacológicos para a perda de peso são apenas modestamente eficazes (estimativa de perda de peso de 3-7% em comparação com placebo).⁹⁰ A cirurgia bariátrica é uma opção eficaz para a perda de peso em indivíduos severamente obesos. O número de doentes submetidos a cirurgia para perda de peso aumentou drasticamente nos últimos anos. As indicações para a cirurgia incluem um IMC >40 ou >35 kg/m² associadamente a pelo menos uma comorbilidade grave relacionada com a obesidade (diabetes tipo 2, hipertensão arterial, apneia do sono) e o insucesso de tentativas conservadoras anteriores para perder peso. Foram descritas diferentes técnicas de cirurgia bariátrica, incluindo o *bypass* gástrico em Y de *Roux*, procedimento mais comum, *sleeve* gástrico, o *switch* duodenal e o *bypass* jejunoileal.⁹¹

Com o recente reconhecimento de que a obesidade está a aumentar nos doentes com DII tem havido um aumento na investigação sobre a segurança e a viabilidade de procedimentos de perda de peso.

Embora os dados sejam escassos, estudos demonstraram que a cirurgia bariátrica é provavelmente viável e segura na DII ^{92,93}. Um estudo de coorte com 719 doentes submetidos a cirurgia bariátrica concluiu que embora tenha havido um aumento modesto no período de internamento hospitalar e no risco de obstrução do intestino delgado nos doentes com DII em comparação com os doentes sem DII, o risco de mortalidade e outras complicações pós-operatórias importantes foi baixo, indicando que é sensato proceder com cautela nas intervenções bariátricas em doentes com DII obesos, especialmente naqueles com maior risco cardiovascular.⁹²

Além disso, alguns investigadores chegaram a postular que a cirurgia para perda de peso pode resultar em melhora dos resultados da DII.⁹⁴ Existem múltiplas explicações propostas para esta hipótese que vão desde a redução do excesso de adiposidade visceral, que resulta na diminuição da geração de citocinas pró-inflamatórias, até a redução do volume farmacológico de distribuição, que permite uma diminuição nas doses necessárias de fármacos para a DII.⁴⁹

Um estudo de caso-controle realizado com o objetivo de avaliar o impacto da perda de peso após a cirurgia bariátrica no curso da doença a longo prazo, identificou que após a cirurgia bariátrica, houve numericamente menos complicações de DII, especificamente menor uso de terapêutica de resgate com corticosteroides e cirurgias relacionadas à DII, em comparação com os controlos que não foram submetidos à cirurgia bariátrica com DII, análise ajustada para a idade, sexo, fenótipo de DII, localização da doença e duração da doença.⁹⁴

Apesar da cirurgia bariátrica ser considerada atualmente o método de perda de peso mais eficaz, existem algumas desvantagens associadas, nomeadamente, a morbilidade associada à cirurgia, custos substanciais e também o facto de não estar disponível para doentes com IMC<35 Kg/m². Deste modo, os procedimentos de endoscopia bariátrica realizados inteiramente através do trato gastrointestinal, utilizando endoscopia flexível, reproduzem eficazmente algumas das características anatómicas e os efeitos fisiológicos da cirurgia tradicional para perda de peso, sendo ao mesmo tempo menos invasivos, mais rentáveis e reversíveis.^{90,95}

As terapêuticas bariátricas endoscópicas como o balão intragástrico e o *sleeve* endoscópico, não foram estudadas nos doentes com DII e obesidade, embora possam representar uma opção terapêutica atrativa dada a sua segurança, eficácia e natureza menos invasiva, comparativamente ao tratamento cirúrgico. Um estudo, muito recente, retrospectivo com doentes com DII submetidos a terapêutica bariátrica endoscópica realizado a partir de uma base de dados mantida

prospectivamente identificou 7 doentes com DII que foram submetidos a terapêutica bariátrica endoscópica para obesidade. Este estudo concluiu que a utilização de terapêuticas bariátricas endoscópicas numa pequena coorte de doentes com DII foi segura e eficaz a curto prazo. Todos os doentes perderam peso com sucesso, tendo as comorbilidades associadas à obesidade melhorado em 4 destes doentes. Não se registaram eventos adversos significativos relacionados com o procedimento ou com o dispositivo. Os resultados da DII foram geralmente favoráveis. Assim, esta série de casos piloto apoia um estudo mais aprofundado de uma nova aplicação da terapêutica bariátrica endoscópica em doentes com DII e obesidade.⁹⁶

5.1 De-novo DII após cirurgia bariátrica

O desenvolvimento de DII de-novo em doentes com antecedentes de cirurgia bariátrica tem sido descrito em alguns estudos, sugerindo que talvez o procedimento cirúrgico pudesse desencadear o desenvolvimento de DII num indivíduo geneticamente predisposto.^{91,97}

Um estudo com o objetivo de caracterizar os doentes a quem foi diagnosticada DII após terem sido submetidos a cirurgia bariátrica identificou 44 doentes com DII de-novo após cirurgia bariátrica (31 DC, 12 CU e 1 DII não classificada). A maioria dos doentes era do sexo feminino, com idade mediana de início da DII de 44 anos e tempo mediano para o diagnóstico de DII após cirurgia bariátrica de 7 anos. Sessenta e oito por cento foram submetidos a *bypass* gástrico em Y de Roux. Este estudo sugere assim que existe uma incidência numericamente mais elevada de DC nesta população, no entanto, é necessária a confirmação da causalidade em coortes de doentes maiores.⁹⁷

Por outro lado, um estudo com o objetivo de avaliar ainda mais a associação entre cirurgia bariátrica, fármacos para a perda de peso, obesidade e DII de-novo concluiu que a prevalência de DII de-novo foi menor entre os doentes obesos expostos a cirurgia bariátrica ou a fármacos para perda de peso em comparação com os doentes com obesidade persistente não expostos a estas intervenções. A redução do risco de DII de-novo foi consistente em todas as cirurgias bariátricas e fármacos para perda de peso, com a exceção do orlistat.⁹⁸

Ademais, foi recentemente sugerido que a DII de-novo de início precoce e de início tardio após cirurgia bariátrica pode ter mecanismos diferentes. Na doença de início precoce, a alteração da barreira imunológica gástrica pode expor o intestino a diferentes toxinas e substâncias químicas, enquanto na doença de início tardio, a rápida perda de peso pode levar à libertação de

citocinas pró-inflamatórias, especialmente TNF- α pelo tecido adiposo ou grandes alterações anatómicas causadas pela cirurgia podem levar à disbiose.^{97,99}

Conclusão

Têm sido efetuados diversos estudos que têm demonstrado um aumento crescente de obesidade em doentes com DII, similarmente ao que se tem verificado na população geral. Esta tendência é particularmente notável em países recentemente desenvolvidos, levantando questões sobre o papel da obesidade na origem da DII. Apesar da existência de diversas teorias fisiopatológicas que sustentam a possibilidade da obesidade desempenhar um papel no desenvolvimento da DII, a falta de dados epidemiológicos consistentes é evidente.

Estudos sobre o impacto da obesidade na progressão da doença e nas complicações associadas à DII demonstraram resultados contraditórios. No entanto, parece haver indícios de que a obesidade pode aumentar a atividade da DII, conduzir a um período de internamento mais longo e aumentar a probabilidade de manifestações extraintestinais.

Até o presente momento, embora existam muitas perguntas sem resposta, é bastante claro que a obesidade, e, mais especificamente a adiposidade visceral afeta numerosos aspetos relacionados com a DII. A utilização do IMC para definir o excesso de peso e as classes de obesidade representa um desafio, pois não considera a adiposidade visceral, frequentemente associada à síndrome metabólica e que parece ter um impacto significativo na inflamação sistémica, especialmente em doentes com DII.

Apesar das incongruências mencionadas, a abordagem terapêutica nestes doentes requer uma atenção especial, uma vez que há dados farmacocinéticos que sugerem que a obesidade pode não apenas prejudicar a obtenção de níveis terapêuticos adequados dos fármacos, mas também afetar a resposta terapêutica independentemente dos níveis do fármaco, através de mecanismos como níveis mais elevados de TNF- α ou aumento da proteólise e depuração. Estes resultados sugerem que existe um fator intrínseco à obesidade que reduz a resposta ao tratamento. Além disso, a obesidade, associa-se a desafios técnicos para cirurgias relacionadas com a DII, com um aumento do risco de procedimentos laparoscópicos que são convertidos em laparotomia e prolongamento do tempo cirúrgico.

Ademais, a obesidade deve ser abordada não apenas pelas potenciais implicações no curso da DII, mas também pelos conhecidos efeitos adversos na saúde global, o que reforça a necessidade de abordagens de gestão de peso adequadas, seja por meio de mudanças no estilo de vida, fármacos ou consideração de procedimentos cirúrgicos ou endobariátricos inovadores em centros médicos especializados. Embora existam poucos estudos, o tratamento da obesidade parece ter o potencial de ter um efeito relativamente favorável nos resultados da DII. A cirurgia

bariátrica parece ser relativamente segura e eficaz em doentes obesos com DII. Além disso, as terapêuticas bariátricas endoscópicas para a obesidade representam também uma opção de gestão atrativa dada a sua segurança, eficácia e natureza menos invasiva.

Dada a significativa lacuna de conhecimento sobre o impacto da obesidade na gestão da DII, é imperativo realizar estudos adicionais para compreender as implicações desse problema em constante crescimento nesta população específica.

Referências

1. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019:7247238. doi:10.1155/2019/7247238
2. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol*. Jul 21 2016;22(27):6296-317. doi:10.3748/wjg.v22.i27.6296
3. Rehman M, Cancarevic I, Iskander B, Lalani S, Malik BH. Biologics Targeting in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Conundrum. *Cureus*. Sep 23 2020;12(9):e10621. doi:10.7759/cureus.10621
4. Kumar M, Garand M, Al Khodor S. Integrating omics for a better understanding of Inflammatory Bowel Disease: a step towards personalized medicine. *J Transl Med*. Dec 13 2019;17(1):419. doi:10.1186/s12967-019-02174-1
5. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clin Gastroenterol Hepatol*. May 2020;18(6):1252-1260. doi:10.1016/j.cgh.2020.01.028
6. Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterol J*. Dec 2022;10(10):1113-1120. doi:10.1002/ueg2.12317
7. Santiago M, Magro F, Correia L, et al. What forecasting the prevalence of inflammatory bowel disease may tell us about its evolution on a national scale. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819860044. doi:10.1177/1756284819860044
8. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. Feb 2017;152(2):313-321.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.020
9. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. Apr 2 2020;6(1):22. doi:10.1038/s41572-020-0156-2
10. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. Apr 29 2017;389(10080):1741-1755. doi:10.1016/s0140-6736(16)31711-1
11. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:43-57. doi:10.1159/000506364
12. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. Dec 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484
13. Abraham BP, Ahmed T, Ali T. Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:115-146. doi:10.1007/164_2016_122
14. de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. Feb 2017;49(2):256-261. doi:10.1038/ng.3760

15. Borg-Bartolo SP, Boyapati RK, Satsangi J, Kalla R. Precision medicine in inflammatory bowel disease: concept, progress and challenges. *F1000Res*. 2020;9doi:10.12688/f1000research.20928.1
16. Ortigão R, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Libânio D. Gastrointestinal Microbiome - What We Need to Know in Clinical Practice. *GE Port J Gastroenterol*. Aug 2020;27(5):336-351. doi:10.1159/000505036
17. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun*. Dec 5 2017;8(1):1784. doi:10.1038/s41467-017-01973-8
18. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. Jan 2017;23(1):2-13. doi:10.1097/mib.0000000000000955
19. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. Apr 29 2017;389(10080):1756-1770. doi:10.1016/s0140-6736(16)32126-2
20. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. Feb 1 2019;13(2):144-164. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy113
21. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. Jan 2017;11(1):3-25. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168
22. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. Sep 10 2020;6(1):74. doi:10.1038/s41572-020-0205-x
23. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, 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. *J Crohns Colitis*. Jun 1 2017;11(6):649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
24. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care*. Dec 2017;44(4):673-692. doi:10.1016/j.pop.2017.07.010
25. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease. *Dtsch Arztebl Int*. Feb 5 2016;113(5):72-82. doi:10.3238/arztebl.2016.0072
26. Gonczi L, Bessissow T, Lakatos PL. Disease monitoring strategies in inflammatory bowel diseases: What do we mean by "tight control"? *World J Gastroenterol*. Nov 7 2019;25(41):6172-6189. doi:10.3748/wjg.v25.i41.6172
27. Na SY, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. Nov 15 2019;13(6):604-616. doi:10.5009/gnl19019
28. Adamina M, Bonovas S, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;14(2):155-168. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz187

29. Adamina M, Gerasimidis K, Sigall-Boneh R, et al. Perioperative Dietary Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. May 21 2020;14(4):431-444. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz160
30. Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021;16(2):179-189. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab177
31. Luo WY, Singh S, Cuomo R, Eisenstein S. Modified two-stage restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of observational research. *Int J Colorectal Dis*. Oct 2020;35(10):1817-1830. doi:10.1007/s00384-020-03696-7
32. Mege D, Colombo F, Stellingwerf ME, et al. Risk Factors for Small Bowel Obstruction After Laparoscopic Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Inflammatory Bowel Disease: A Multivariate Analysis in Four Expert Centres in Europe. *J Crohns Colitis*. Mar 26 2019;13(3):294-301. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy160
33. Germain A, de Buck van Overstraeten A, Wolthuis A, et al. Outcome of restorative proctocolectomy with an ileo-anal pouch for ulcerative colitis: effect of changes in clinical practice. *Colorectal Dis*. Feb 2018;20(2):O30-o38. doi:10.1111/codi.13948
34. Zittan E, Wong-Chong N, Ma GW, McLeod RS, Silverberg MS, Cohen Z. Modified Two-stage Ileal Pouch-Anal Anastomosis Results in Lower Rate of Anastomotic Leak Compared with Traditional Two-stage Surgery for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. Jul 2016;10(7):766-72. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw069
35. Samples J, Evans K, Chaumont N, Strassle P, Sadiq T, Koruda M. Variant Two-Stage Ileal Pouch-Anal Anastomosis: An Innovative and Effective Alternative to Standard Resection in Ulcerative Colitis. *J Am Coll Surg*. Apr 2017;224(4):557-563. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.049
36. World Health Organization. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
37. Kinlen D, Cody D, O'Shea D. Complications of obesity. *Qjm*. Jul 1 2018;111(7):437-443. doi:10.1093/qjmed/hcx152
38. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Feb 2017;14(2):110-121. doi:10.1038/nrgastro.2016.181
39. Jarmakiewicz-Czaja S, Sokal A, Filip R. What was First, Obesity or Inflammatory Bowel Disease? What Does the Gut Microbiota Have to Do with It? *Nutrients*. Oct 8 2020;12(10)doi:10.3390/nu12103073
40. Kim JH, Oh CM, Yoo JH. Obesity and novel management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. Mar 28 2023;29(12):1779-1794. doi:10.3748/wjg.v29.i12.1779
41. Jensen CB, Ängquist LH, Mendall MA, Sørensen TIA, Baker JL, Jess T. Childhood body mass index and risk of inflammatory bowel disease in adulthood: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. May 2018;113(5):694-701. doi:10.1038/s41395-018-0031-x

42. Johnson AM, Harmsen WS, Aniwan S, Tremaine WJ, Abu Dayyeh BK, Loftus EV. Prevalence and Impact of Obesity on Disease-specific Outcomes in a Population-based Cohort of Patients with Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. Nov 8 2021;15(11):1816-1823. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab097
43. Weidinger C, Ziegler JF, Letizia M, Schmidt F, Siegmund B. Adipokines and Their Role in Intestinal Inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:1974. doi:10.3389/fimmu.2018.01974
44. Mao R, Kurada S, Gordon IO, et al. The Mesenteric Fat and Intestinal Muscle Interface: Creeping Fat Influencing Stricture Formation in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. Feb 21 2019;25(3):421-426. doi:10.1093/ibd/izy331
45. Bilski J, Mazur-Bialy A, Wojcik D, et al. Role of Obesity, Mesenteric Adipose Tissue, and Adipokines in Inflammatory Bowel Diseases. *Biomolecules*. Nov 26 2019;9(12)doi:10.3390/biom9120780
46. Szilagyi A. Relationship(s) between obesity and inflammatory bowel diseases: possible intertwined pathogenic mechanisms. *Clin J Gastroenterol*. Apr 2020;13(2):139-152. doi:10.1007/s12328-019-01037-y
47. Suau R, Pardina E, Domènech E, Lorén V, Manyé J. The Complex Relationship Between Microbiota, Immune Response and Creeping Fat in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. Mar 14 2022;16(3):472-489. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab159
48. Karaskova E, Velganova-Veghova M, Geryk M, Foltenova H, Kucerova V, Karasek D. Role of Adipose Tissue in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. Apr 19 2021;22(8)doi:10.3390/ijms22084226
49. Johnson AM, Loftus EV. Impact of Obesity on the Management of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. Jul 2020;16(7):350-359.
50. Winer DA, Luck H, Tsai S, Winer S. The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance. *Cell Metab*. Mar 8 2016;23(3):413-26. doi:10.1016/j.cmet.2016.01.003
51. Tsai YW, Fu SH, Dong JL, et al. Adipokine-Modulated Immunological Homeostasis Shapes the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. Dec 15 2020;21(24)doi:10.3390/ijms21249564
52. Van Der Sloot KW, Joshi AD, Bellavance DR, et al. Visceral Adiposity, Genetic Susceptibility, and Risk of Complications Among Individuals with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. Jan 2017;23(1):82-88. doi:10.1097/mib.0000000000000978
53. Mao R, Doyon G, Gordon IO, et al. Activated intestinal muscle cells promote preadipocyte migration: a novel mechanism for creeping fat formation in Crohn's disease. *Gut*. Jan 2022;71(1):55-67. doi:10.1136/gutjnl-2020-323719
54. Khakoo NS, Ioannou S, Khakoo NS, Vedantam S, Pearlman M. Impact of Obesity on Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. Jan 2022;24(1):26-36. doi:10.1007/s11894-022-00840-x
55. Jain A, Nguyen NH, Proudfoot JA, et al. Impact of Obesity on Disease Activity and Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol*. Apr 2019;114(4):630-639. doi:10.14309/ajg.0000000000000197

56. Greuter T, Porchet F, Braga-Neto MB, et al. Impact of obesity on disease activity and disease outcome in inflammatory bowel disease: Results from the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *United European Gastroenterol J*. Dec 2020;8(10):1196-1207. doi:10.1177/2050640620954556
57. Nguyen NH, Ohno-Machado L, Sandborn WJ, Singh S. Obesity Is Independently Associated With Higher Annual Burden and Costs of Hospitalization in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Mar 2019;17(4):709-718.e7. doi:10.1016/j.cgh.2018.07.004
58. Stabroth-Akil D, Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, Kruis W. The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. Feb 2015;30(2):237-42. doi:10.1007/s00384-014-2051-3
59. Weissman S, Patel K, Kolli S, et al. Obesity in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Early Readmissions Characterised by an Increased Systems and Patient-level Burden. *J Crohns Colitis*. Nov 8 2021;15(11):1807-1815. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab088
60. Singla MB, Eickhoff C, Betteridge J. Extraintestinal Manifestations Are Common in Obese Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. Sep 2017;23(9):1637-1642. doi:10.1097/mib.0000000000001187
61. Losurdo G, La Fortezza RF, Iannone A, et al. Prevalence and associated factors of obesity in inflammatory bowel disease: A case-control study. *World J Gastroenterol*. Dec 21 2020;26(47):7528-7537. doi:10.3748/wjg.v26.i47.7528
62. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. Jun 2016;59(6):1121-40. doi:10.1007/s00125-016-3902-y
63. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study Using Transient Elastography. *Inflamm Bowel Dis*. Jan 1 2019;25(1):124-133. doi:10.1093/ibd/izy200
64. Magrì S, Paduano D, Chicco F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. *World J Gastroenterol*. Oct 7 2019;25(37):5676-5686. doi:10.3748/wjg.v25.i37.5676
65. Veltkamp C, Lan S, Korompoki E, Weiss KH, Schmidt H, Seitz HK. Hepatic Steatosis and Fibrosis in Chronic Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. May 6 2022;11(9)doi:10.3390/jcm11092623
66. Li L, Liu DW, Yan HY, Wang ZY, Zhao SH, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. Jun 2016;17(6):510-9. doi:10.1111/obr.12407
67. Spagnuolo R, Montalcini T, De Bonis D, et al. Weight Gain and Liver Steatosis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. Feb 1 2019;11(2)doi:10.3390/nu11020303
68. Reinink AR, Lee TC, Higgins PD. Endoscopic Mucosal Healing Predicts Favorable Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. Aug 2016;22(8):1859-69. doi:10.1097/mib.0000000000000816

69. Ungar B, Levy I, Yavne Y, et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Apr 2016;14(4):550-557.e2. doi:10.1016/j.cgh.2015.10.025
70. Yarur AJ, Jain A, Hauenstein SI, et al. Higher Adalimumab Levels Are Associated with Histologic and Endoscopic Remission in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. Feb 2016;22(2):409-15. doi:10.1097/mib.0000000000000689
71. Al-Bawardy B, Ramos GP, Willrich MAV, et al. Vedolizumab Drug Level Correlation With Clinical Remission, Biomarker Normalization, and Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. Feb 21 2019;25(3):580-586. doi:10.1093/ibd/izy272
72. Kurnool S, Nguyen NH, Proudfoot J, et al. High body mass index is associated with increased risk of treatment failure and surgery in biologic-treated patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. Jun 2018;47(11):1472-1479. doi:10.1111/apt.14665
73. Dai ZH, Xu XT, Ran ZH. Associations Between Obesity and the Effectiveness of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Agents in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Literature Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. Aug 2020;54(8):729-741. doi:10.1177/1060028019900660
74. Singh S, Proudfoot J, Xu R, Sandborn WJ. Obesity and Response to Infliximab in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: Pooled Analysis of Individual Participant Data from Clinical Trials. *Am J Gastroenterol*. Jun 2018;113(6):883-889. doi:10.1038/s41395-018-0104-x
75. Bond A, Asher R, Jackson R, et al. Comparative analysis of the influence of clinical factors including BMI on adalimumab and infliximab trough levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Mar 2016;28(3):271-6. doi:10.1097/meg.0000000000000544
76. Madsen KG, Pottegård A, Hallas J, Kjeldsen J. Treatment Failure of TNF- α Inhibitors in Obese Patients With Inflammatory Bowel Disease-A Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. Nov 29 2018;24(12):2628-2633. doi:10.1093/ibd/izy178
77. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0195123. doi:10.1371/journal.pone.0195123
78. Dreesen E, Verstockt B, Bian S, et al. Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Dec 2018;16(12):1937-1946.e8. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.040
79. Levine LJ, Gaidos J, Proctor DD, Viana AV, Al-Bawardy B. Effect of obesity on vedolizumab response in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. May-Jun 2022;35(3):275-280. doi:10.20524/aog.2022.0699
80. Poon SS, Asher R, Jackson R, et al. Body Mass Index and Smoking Affect Thioguanine Nucleotide Levels in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. Aug 2015;9(8):640-6. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv084
81. Giles JT, Ogdie A, Gomez Reino JJ, et al. Impact of baseline body mass index on the efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. Jan 2021;7(1)doi:10.1136/rmdopen-2020-001486

82. Farraye FA, Qazi T, Kotze PG, et al. The impact of body mass index on efficacy and safety in the tofacitinib OCTAVE ulcerative colitis clinical programme. *Aliment Pharmacol Ther.* Aug 2021;54(4):429-440. doi:10.1111/apt.16439
83. Wong ECL, Marshall JK, Reinisch W, Narula N. Body Mass Index Does Not Impact Clinical Efficacy of Ustekinumab in Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of the IM-UNITI Trial. *Inflamm Bowel Dis.* May 17 2021;27(6):848-854. doi:10.1093/ibd/izaa214
84. Wahl TS, Patel FC, Goss LE, Chu DI, Grams J, Morris MS. The Obese Colorectal Surgery Patient: Surgical Site Infection and Outcomes. *Dis Colon Rectum.* Aug 2018;61(8):938-945. doi:10.1097/dcr.0000000000001085
85. Jiang K, Chen B, Lou D, et al. Systematic review and meta-analysis: association between obesity/overweight and surgical complications in IBD. *Int J Colorectal Dis.* Jul 2022;37(7):1485-1496. doi:10.1007/s00384-022-04190-y
86. McKenna NP, Habermann EB, Zielinski MD, Lightner AL, Mathis KL. Body mass index: Implications on disease severity and postoperative complications in patients with Crohn's disease undergoing abdominal surgery. *Surgery.* Oct 2019;166(4):703-708. doi:10.1016/j.surg.2019.04.038
87. McKenna NP, Mathis KL, Khasawneh MA, et al. Obese Patients Undergoing Ileal Pouch-Anal Anastomosis: Short-and Long-term Surgical Outcomes. *Inflamm Bowel Dis.* Dec 2017;23(12):2142-2146. doi:10.1097/mib.0000000000001238
88. Ding Z, Wu XR, Remer EM, et al. Association between high visceral fat area and postoperative complications in patients with Crohn's disease following primary surgery. *Colorectal Dis.* Feb 2016;18(2):163-72. doi:10.1111/codi.13128
89. Swanson SM, Harper J, Zisman TL. Obesity and inflammatory bowel disease: diagnostic and therapeutic implications. *Curr Opin Gastroenterol.* Mar 2018;34(2):112-119. doi:10.1097/mog.0000000000000422
90. Štimac D, Klobučar Majanović S, Belančić A. Endoscopic Treatment of Obesity: From Past to Future. *Dig Dis.* Jan 6 2020:1-13. doi:10.1159/000505394
91. Cañete F, Mañosa M, Clos A, Cabré E, Domènech E. Review article: the relationship between obesity, bariatric surgery, and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* Oct 2018;48(8):807-816. doi:10.1111/apt.14956
92. Bazerbachi F, Sawas T, Vargas EJ, et al. Bariatric Surgery Is Acceptably Safe in Obese Inflammatory Bowel Disease Patients: Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Obes Surg.* Apr 2018;28(4):1007-1014. doi:10.1007/s11695-017-2955-4
93. Sharma P, McCarty TR, Njei B. Impact of Bariatric Surgery on Outcomes of Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Nationwide Inpatient Sample Analysis, 2004-2014. *Obes Surg.* Apr 2018;28(4):1015-1024. doi:10.1007/s11695-017-2959-0
94. Braga Neto MB, Gregory MH, Ramos GP, et al. Impact of Bariatric Surgery on the Long-term Disease Course of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* Jun 18 2020;26(7):1089-1097. doi:10.1093/ibd/izz236

95. Glass J, Chaudhry A, Zeeshan MS, Ramzan Z. New Era: Endoscopic treatment options in obesity-a paradigm shift. *World J Gastroenterol*. Aug 28 2019;25(32):4567-4579. doi:10.3748/wjg.v25.i32.4567
96. Johnson AM, Storm AC, Mahmoud T, et al. Endoscopic Bariatric Therapies for the Management of Obesity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Obes Surg*. Feb 2023;33(2):676-681. doi:10.1007/s11695-022-06376-3
97. Braga Neto MB, Gregory M, Ramos GP, et al. De-novo Inflammatory Bowel Disease After Bariatric Surgery: A Large Case Series. *J Crohns Colitis*. Mar 28 2018;12(4):452-457. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx177
98. Kochhar GS, Desai A, Syed A, et al. Risk of de-novo inflammatory bowel disease among obese patients treated with bariatric surgery or weight loss medications. *Aliment Pharmacol Ther*. Jun 2020;51(11):1067-1075. doi:10.1111/apt.15721
99. Korelitz BI, Sonpal N, Schneider J, et al. Obesity/Bariatric Surgery and Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol*. Jan 2018;52(1):50-54. doi:10.1097/mcg.0000000000000765

Anexos

Tabela I - Classificação de Montreal da Doença de Crohn

Adaptada de: Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F. 2020 "Treatment Algorithms for Crohn's Disease" ¹¹

Classificação de Montreal da Doença de Crohn		
Idade ao diagnóstico		
	A1	≤ 16 anos
	A2	17-40 anos
	A3	>40 anos
Localização		
	L1	Íleo
	L2	Cólon
	L3	Íleo-cólon
	L4	Trato gastrointestinal superior
Comportamento		
	B1	Não estenosante/ Não penetrante
	B2	Estenosante
	B3	Penetrante
	P	Modificador de doença perianal

Tabela II - Classificação de Montreal da Colite Ulcerosa

Adaptada de: Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al 2019 "British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults" ¹²

Classificação de Montreal da Colite Ulcerosa		
Extensão		Anatomia
E1	Proctite	Envolvimento limitado ao reto (inflamação limitada distalmente à junção reto-sigmoide)
E2	Colite ulcerosa (CU distal)	Envolvimento limitado à porção colorretal distal ao ângulo esplênico
E3	Colite ulcerosa extensa (Pancolite)	Envolvimento que se estende proximalmente ao ângulo esplênico
Gravidade		Definição
S0	Remissão Clínica	Assintomática
S1	CU Leve	≤4 Dejeções/dia (com ou sem sangue), ausência de doença sistêmica e marcadores inflamatórios normais
S2	CU Moderada	>4 Dejeções/dia com sintomas sistêmicos mínimos
S3	CU Grave	≥6 Dejeções sanguinolentas/dia, Frequência cardíaca ≥90bpm, Temperatura ≥37,5°C, Hemoglobina

Tabela III - Fatores ambientais implicados na fisiopatologia da Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. 2016 “Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review”²

Fatores ambientais	Efeito na DII
Tabagismo	Fator de risco para DC; Fator protetor para CU
Distúrbios do sono	Fator de risco para DC e CU
Dieta	Fator modulador do risco de DC e CU
Antibióticos	Fator de risco para DC e CU
Contracetivos Orais	Fator de risco para DC e CU
Poluição	Aumenta o risco de DC e CU
Escassez de vitamina D	Fator de risco de progressão da DII
Apendicectomia	Fator protetor para CU

Tabela IV - Comparação das características diagnósticas da Colite Ulcerosa e Doença de Crohn

Adaptada de: Sairenji T, Collins KL, Evans DV. 2017 “An Update on Inflammatory Bowel Disease”²⁴

Característica	Doença de Crohn	Colite Ulcerosa
História		
Início	Dias/Semanas	Semanas/Meses
Localização	Trato Gastrointestinal	Reto com progressão proximal
Dor abdominal	Comum	Rara
Hemorragia retal	+	++
Sintomas constitucionais	+++	+
Exame Objetivo		
Febre	+++	+
Sensibilidade abdominal	+++	+
Doença perianal	+++	+
Alterações oculares e musculoesqueléticas	+++	-
Laboratoriais		
Anemia	+++	++
Aumento PCR e VS	+++	+
ASCA	++	-
p-ANCA	+	+++
Endoscópicas		
Atingimento retal	+/-	+++
Atingimento contínuo da mucosa	+	+++
Alterações transmuralis na biópsia	+++	-
Granulomas	+++	+

Tabela V - Classificação do IMC em adultos

Adaptada de: Kinlen D, Cody D, O'Shea D. 2018 "Complications of obesity" ³⁷

Classificação	IMC (kg/m²)
Baixo peso	<18.5
Peso normal	18.5–24.9
Excesso de peso	25.0–29.9
Obesidade grau I	30.0–34.9
Obesidade grau II	35.0–39.9
Obesidade grau III	≥40

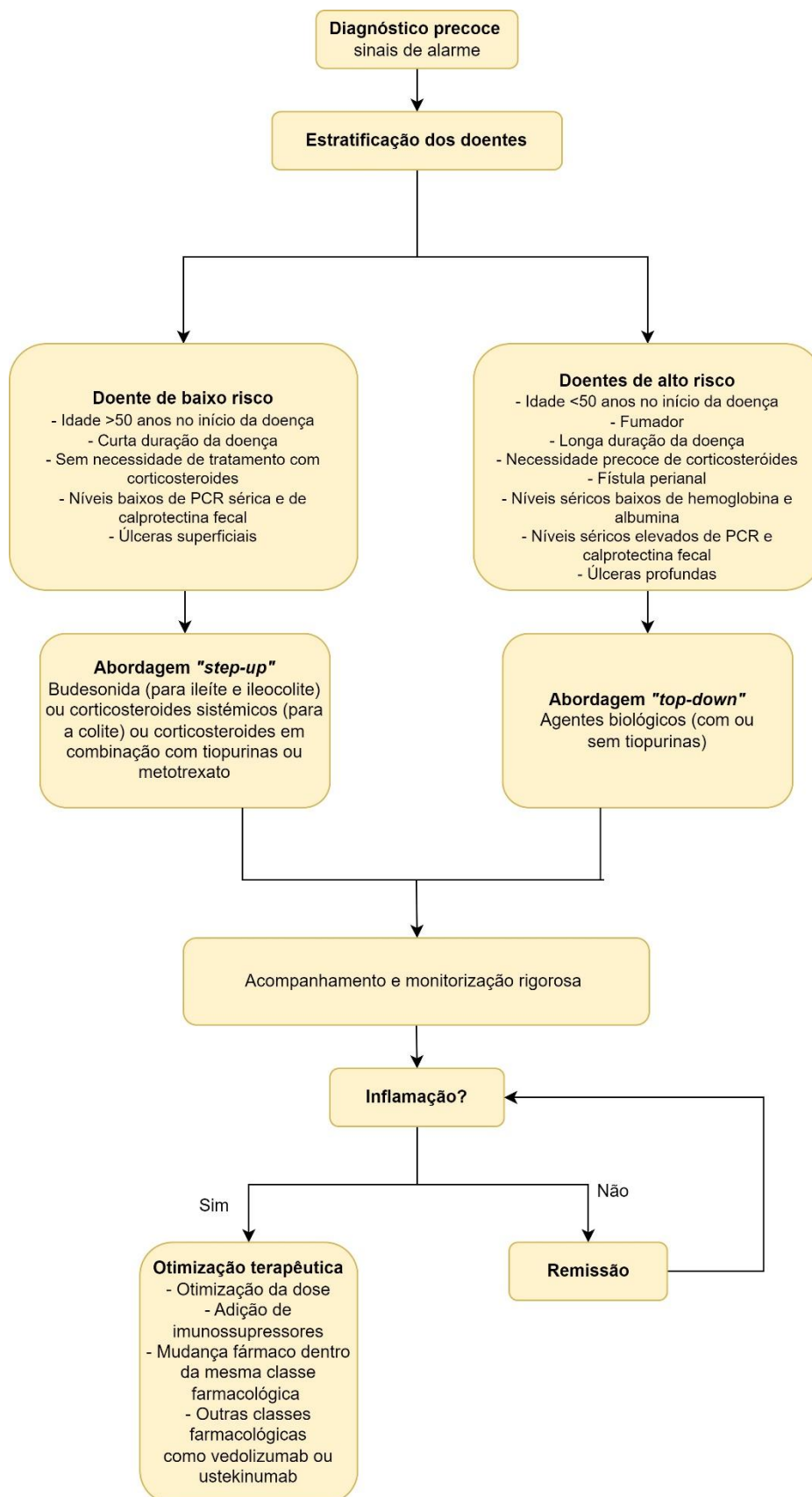


Figura 1- Proposta de abordagem terapêutica na DC

Adaptado de: Roda, G. et al 2020. "Crohn's disease"⁹

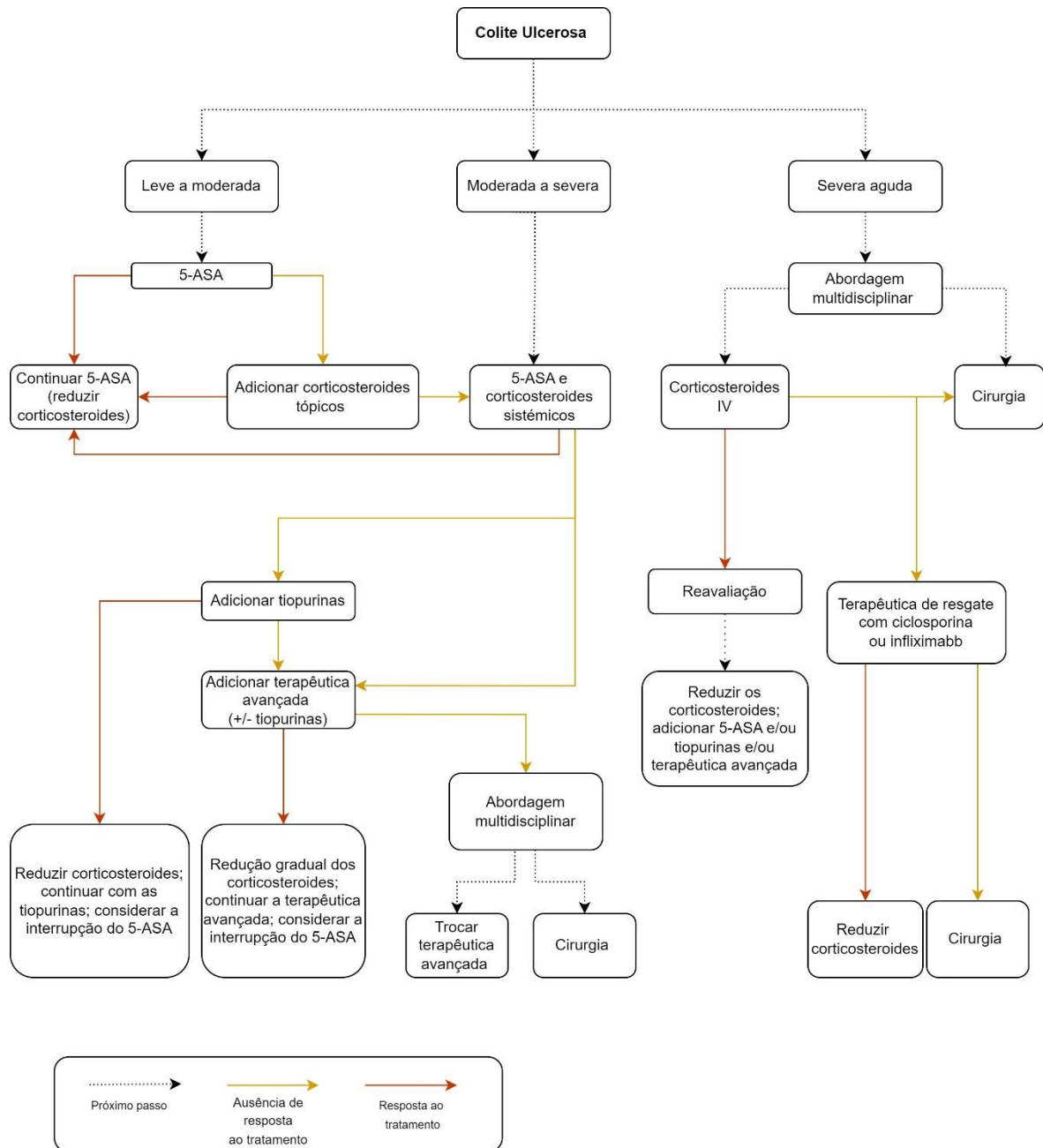


Figura 2- Proposta de abordagem terapêutica na CU

Adaptado de: Kobayashi, T. et al.2020. "Ulcerative Colitis."²²

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

