



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

JULIANA EMILIA MONTEIRO BUENO

**INFLUÊNCIA DA OBESIDADE SOBRE PARÂMETROS
CLÍNICOS, METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E O ESTADO
REDOX EM PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA**

JULIANA EMILIA MONTEIRO BUENO

**INFLUÊNCIA DA OBESIDADE SOBRE PARÂMETROS
CLÍNICOS, METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E O ESTADO
REDOX EM PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Danielle Venturini

Londrina
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

B928i Bueno, Juliana Emilia Monteiro Bueno.
INFLUÊNCIA DA OBESIDADE SOBRE PARÂMETROS CLÍNICOS, METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E O ESTADO REDOX EM PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA / Juliana Emilia Monteiro Bueno Bueno. - Londrina, 2024.
71 f. : il.

Orientador: Danielle Venturini.
Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, 2024.
Inclui bibliografia.

1. Retocolite ulcerativa - Tese. 2. Estresse oxidativo - Tese. 3. Índice de massa corporal - Tese. 4. Inflamação - Tese. I. Venturini, Danielle . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial. III. Título.

CDU 616-092

JULIANA EMILIA MONTEIRO BUENO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra Danielle Venturini
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Profa. Dra Andressa Keiko Matsumoto
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr Marcell Alysson Batisti Lozovoy
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 28 de maio de 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e a Nossa Senhora Aparecida por toda intercessão em todos os meus anseios.

Agradeço à minha mãe, Geórgia, pelo amor e pela educação, por sempre me incentivar a estudar e por fazer tudo o que fosse preciso para que isso acontecesse. Agradeço à minha avó, Valentina, por todas as suas orações. A todos os meus familiares que, ao longo da minha vida, sempre me deram carinho e suporte.

Agradeço ao meu companheiro de vida, Valdir Mariucci Junior, pelo amor, apoio e paciência durante esse período.

Às minhas amigas pela compreensão da minha ausência nos últimos dois anos, pela escuta e afeto sempre presentes. Às minhas amigas do trabalho da Divisão de Nutrição e Dietética, às nutricionistas que, ao longo do mestrado, tanto me ouviram e incentivaram a nunca desistir, ajudando-me inclusive durante folgas e plantões.

À minha orientadora, Prof. Dra. Danielle Venturini, pela orientação, paciência, ensinamentos e por ter me aceitado como orientanda.

Agradeço aos alunos do grupo de pesquisa da Prof. Dra. Danielle por todo o ensino que possibilitou a realização deste trabalho. Especialmente àqueles que auxiliaram na execução: Allexya, Bruno e Andressa.

Meu muito obrigada à Prof. Dra. Andrea Name Colado Simão por ter concedido amostras extras.

Aos professores por aceitarem participar da banca examinadora, contribuindo para o aperfeiçoamento do trabalho.

E aos pacientes que participaram da pesquisa, sem eles nada disso seria possível. Esperamos que isso seja utilizado futuramente, agregando aos seus tratamentos.

“Toda geração deveria pensar em como transmitir seus saberes e seus valores à geração futura, pois é através da educação que o ser humano alcança o seu potencial máximo e se torna um ser consciente, livre e responsável.”

Papa Francisco

BUENO, Juliana Emilia Monteiro. INFLUÊNCIA DA OBESIDADE SOBRE PARÂMETROS CLÍNICOS, METABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E O ESTADO REDOX EM PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA 2024. 71 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Laboratorial) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

RESUMO

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal caracterizada por inflamação na mucosa, que afeta o cólon e o reto. A RCU é crônica e recorrente, com diagnóstico baseado em manifestações clínicas e em exames. Devido às mudanças no estilo de vida e na alimentação, a incidência da doença tem aumentado em escala global. Consequentemente, o estado nutricional mensurado pelo índice de massa corporal (IMC), pode estar associado às alterações nos fatores inflamatórios, metabólicos de estresse oxidativo em pacientes com RCU. O estudo apresentou como objetivo, verificar a associação entre os parâmetros metabólicos, inflamatórios e de estresse oxidativo, de acordo com o IMC de pacientes com RCU. Foi realizado um estudo transversal com 86 pacientes com RCU, de ambos os sexos, com idade entre 19 e 81 anos, atendidos pelo Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário de Londrina e categorizados de acordo com o IMC segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), como: eutrófico (N = 32), sobrepeso (N = 36) e obeso (N= 16). Foram determinados os marcadores de estresse oxidativo: capacidade antioxidante total plasmática (TRAP), óxido nítrico (NO) e produtos proteicos de oxidação avançada (AOPP). Para os marcadores hematológicos e inflamatórios foram analisados: hemoglobina, leucócitos, plaquetas, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa ultrassensível (PCRus) e ferritina e para os marcadores metabólicos foram analisados: colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos, glicose, insulina, HOMA- IR, aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatinina, albumina e ferro. Para avaliação antropométrica foram utilizados dados de peso (kg), altura (m) IMC e circunferência abdominal (CA). Os resultados demonstraram diferenças significativas entre os grupos em relação ao aumento de IMC e CA. Os níveis de glicose foram significativamente maiores no grupo obeso em comparação com o grupo eutrófico, além disso, pacientes com excesso de peso (obesos e sobrepeso) apresentaram níveis mais elevados de insulina, HOMA-IR e ferritina quando comparados aos indivíduos do grupo eutrófico. Não foram encontradas diferenças significativas nos valores de colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, AST, ALT, creatinina, albumina e ferro entre os grupos ($P>0,05$). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de pacientes eutróficos, sobrepesos e obesos com RCU em relação aos parâmetros hematológicos de PCRus, VHS e com biomarcadores de estresse oxidativo e nitrosativo ($p>0,05$). Foram encontradas correlações significativas entre AOPP com os níveis de colesterol total, LDL e HOMA-IR, enquanto o NOx foi correlacionado com os triglicerídeos e hemoglobina. Houve também correlações entre as concentrações de TRAP com os níveis de hemoglobina, plaquetas, cálcio e albumina. Conclui-se que a obesidade pode influenciar o perfil metabólico glicídico, mas não o perfil lipídico em pacientes com RCU. Mais pesquisas são necessárias para compreender melhor essa associação.

Palavras-chave: Retocolite ulcerativa; Estresse oxidativo; Óxido nítrico; Índice de massa corporal; Inflamação.

Bueno, Juliana Emilia Monteiro. INFLUENCE OF OBESITY ON CLINICAL, METABOLIC, INFLAMMATORY PARAMETERS AND REDOX STATE IN PATIENTS WITH ULCERATIVE RETOCOLITIS 2024. 70 p. Dissertation (master's degree in clinical and laboratory Phisiopathology) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2024.

ABSTRACT

Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease characterized by inflammation of the mucosa, affecting the colon and rectum. UC is chronic and recurrent, diagnosed based on clinical manifestations and examinations. Due to lifestyle and dietary changes, the incidence of the disease has been increasing globally. Consequently, the nutritional status measured by body mass index (BMI) may be associated with changes in inflammatory, metabolic, and oxidative stress factors in UC patients. The study aimed to investigate the association between metabolic, inflammatory, and oxidative stress parameters according to the BMI of UC patients. A cross-sectional study was conducted with 86 UC patients, of both sexes, aged between 19 and 81 years, treated at the Gastroenterology Outpatient Clinic of the University Hospital of Londrina and categorized according to BMI criteria by the World Health Organization (WHO) as follows: normal weight (N= 32), overweight (N= 38), and obese (N= 16). Oxidative stress markers were determined: total plasma antioxidant capacity (TRAP), nitric oxide (NO), and advanced oxidation protein products (AOPP). Hematological and inflammatory markers analyzed included: hemoglobin, leukocytes, platelets, erythrocyte sedimentation rate (ESR), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and ferritin; metabolic markers analyzed were: total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglycerides, glucose, insulin, HOMA-IR, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), creatinine, albumin, and iron. Anthropometric evaluation included weight (kg), height (m), BMI, and waist circumference (WC) data. Results showed significant differences between groups regarding increased BMI and WC. Glucose levels were significantly higher in the obese group compared to the normal weight group; additionally, overweight and obese patients showed higher levels of insulin, HOMA-IR, and ferritin compared to individuals in the normal weight group. No significant differences were found in total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, AST, ALT, creatinine, albumin, and iron levels between groups ($P > 0.05$). No significant differences were observed between normal weight, overweight, and obese UC patient groups regarding hematological parameters of hs-CRP, ESR, and oxidative and nitrosative biomarkers ($P > 0.05$). Significant correlations were found between AOPP and total cholesterol, LDL, and HOMA-IR levels, while NOx was correlated with triglycerides and hemoglobin. There were also correlations between TRAP concentrations and hemoglobin, platelets, calcium, and albumin levels. In conclusion, obesity may influence the glycemic metabolic profile but not the lipid profile in UC patients. Further research is needed to better understand this association.

Keywords: Ulcerative colitis; Oxidative stress; Nitric oxide; Body mass index; Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fatores ambientais que contribuem no desenvolvimento das DII.....	23
Figura 2 – Fisiopatologia da Retocolite ulcerativa	25
Figura 3 – Contribuições patogênicas associadas à obesidade.....	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação de Montreal da extensão da RCU.....	16
---	----

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1 - Analysis of clinical and anthropometric data among normal weight, overweight, and obese patients with UC	44
Table 2 - Analysis of metabolic parameters among eutrophic, overweight, and obese patients with UC	46
Table 3 - Analysis of hematological and inflammatory parameters among, normal weight, overweight, and obese patients with UC	46
Table 4 - Analysis of oxidative stress biomarkers among eutrophic, overweight, and obese patients with UC.....	47
Table 5 – The Pearson's simple correlation coefficient between oxidative stress biomarkers correlated with hematological and inflammatory parameters	47
Table 6 – The Pearson's correlation coefficient between oxidative stress biomarkers correlated with metabolic parameters.	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
AOPP	Produtos avançados de oxidação de proteínas
CA	Circunferência abdominal
CAT	Catalase
CCR	Câncer colorretal
CMC	Carboximetilcelulose
CMV	Citomegalovírus
Cu	Cobre
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EO	Estresse oxidativo
EROS	Espécies reativas de oxigênio
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
Fe	Ferro
FODMAPS	<i>Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols</i>
GPX	Glutathione peroxidase
GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i>
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HDAC	Histonas desacetilases
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
HGNA	Hepatite gordurosa não alcoólica
HOMA	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
IFN- γ	Interferon-gama
IgA	Imunoglobulina A
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
iNOS	Óxido nítrico sintase do tipo induzível

LDL	low-density lipoprotein
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
Mn	Manganês
NEE	Nutrição enteral exclusiva
NF-κB	Fator nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
NO ₂	Dióxido de nitrogênio
NO ₂ ⁻	Nitritos
NO ₃ ⁻	Nitratos
NOD	Receptores de oligomerização nucleotídica citosólica
OONO ⁻	Peroxinitrito
PCRus	Proteína C-reativa ultrasensível
RCU	Retocolite Ulcerativa
SOD	superóxido dismutase
STRIDE	Selecionando Alvos Terapêuticos na Doença Inflamatória Intestinal
T reg	células T reguladoras
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido para o estudo
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
TMF	Transplante de microbiota fecal
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TRAP	<i>Total plasma antioxidant capacity</i>
UCEIS	<i>Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity</i>
UEL	Universidade Estadual de Londrina
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular-1
VHS	Velocidade de hemossedimentação
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	DESENVOLVIMENTO	16
2.1	Epidemiologia	18
2.2	Fisiopatologia da RCU.....	19
2.3	Estresse oxidativo e nitrosativo em pacientes com RCU	24
2.4	ESTADO NUTRICIONAL NA RCU.....	27
2.5	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E NUTRICIONAL NA RCU.....	29
3	OBJETIVOS	32
3.1	Objetivo geral	32
3.2	Objetivos específicos.....	32
4	SUJEITOS E MÉTODOS	33
4.1	Aspectos Éticos	33
4.2	Delineamento do estudo.....	33
4.3	Avaliação antropométrica	33
4.4	Parâmetros Laboratoriais	34
4.5	Avaliação dos Parâmetros de Estresse Oxidativo e Nitrosativo	35
4.5.1	Capacidade antioxidante total plasmática (TRAP)	35
4.5.2	Determinação dos produtos avançados de oxidação proteica (AOPP)	35
4.5.3	Determinação de metabólitos de óxido nítrico (NOx)	36
4.6	Análise estatística.....	36
5	RESULTADOS.....	37
6	CONCLUSÃO	57
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	ANEXO 1 - Aprovação do Comitê de Ética da universidade Estadual de Londrina.....	66
	ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	67

1 1 INTRODUÇÃO

2 A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal
3 (DII) que afeta o intestino grosso (cólon) e o reto. A inflamação é caracteristicamente
4 restrita à superfície da mucosa, sendo que começa no reto e se estende de forma
5 contínua por todo o cólon. (UNGARO et al., 2017). A RCU se apresenta com diarreia
6 com sangue, frequência aumentada de evacuações, dor abdominal, fadiga e
7 incontinência fecal e os objetivos do tratamento são alcançar uma melhora rápida
8 dos sintomas e restaurar a mucosa. (SEGAL; LEBLANC; HART, 2021).

9 A RCU é uma doença que apresenta aumento da incidência e
10 prevalência no mundo todo, principalmente em regiões recentemente
11 industrializadas, em decorrência das mudanças no estilo de vida e dos padrões
12 alimentares (DU; HA, 2020). Embora a etiologia da doença não tenha sido
13 totalmente compreendida, sabe-se que há uma complexa interação entre fatores
14 ambientais, imunológicos, suscetibilidade genética e desregulação da microbiota
15 intestinal (BAUMGART; CARDING, 2007).

16 Os aspectos nutricionais na RCU são particularmente relevantes,
17 pois influenciam potencialmente a atividade da doença e, portanto, a sua morbidade
18 (BALESTRIERI et al., 2020). O IMC (índice de massa corporal) utiliza o peso e a
19 altura para fornecer uma estimativa da adiposidade em homens e mulheres, sendo
20 classificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e utilizado para indivíduos
21 brancos, hispânicos e negros (WEIR; JAN, 2019). Com essas classificações
22 podemos avaliar o risco de hipertensão, diabetes, câncer, hipercolesterolemia e
23 outras doenças crônicas (THOMPSON; MADSEN, 2017). Sendo que, a obesidade e
24 o sobrepeso medidas pelo IMC foram associados com maior mortalidade por todas
25 as causas em diversos países (DI ANGELANTONIO et al., 2016).

26 Na RCU pacientes obesos têm uma maior probabilidade de
27 manifestação da doença, quando comparados com pacientes com IMC normal,
28 sendo que, o aumento de 1 kg/m² no IMC foi associado a uma probabilidade 5%
29 maior de ter doença ativa. (JAIN et al., 2019).

30 O estresse oxidativo (EO) também desempenha um papel
31 importante na ativação e progressão da doença (PATLEVIC et al., 2016). O EO no
32 intestino pode causar danos a todos os componentes celulares, incluindo proteínas,
33 lipídios e ácidos desoxirribonucleicos (DNA). Durante a inflamação da mucosa,

1 células epiteliais intestinais, neutrófilos e macrófagos produzem enzimas
2 antioxidantes e óxido nítrico (NO) em resposta às citocinas inflamatórias, como
3 resultado, ocorre o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs),
4 os quais elevam a permeabilidade epitelial, levando à ruptura da barreira intestinal
5 (TIAN; WANG; ZHANG, 2017).

6 A relação entre o EO e a inflamação crônica sugere que o aumento
7 da geração de EROs e a diminuição das atividades antioxidantes contribuem para a
8 patogênese e progressão das DII, especialmente na RCU. Além disso, a inflamação
9 crônica é um contribuinte significativo para o desenvolvimento do câncer colorretal
10 em pacientes com RCU (LI et al., 2022).

11 Os biomarcadores de EO são ferramentas importantes para avaliar o
12 estado redox biológico, o estado atual, a progressão da doença e os efeitos
13 benéficos dos antioxidantes em humanos (MARROCCO et al., 2017).

14 Entre os biomarcadores de EO e inflamatórios, destacam-se os
15 produtos avançados de oxidação de proteínas (AOPP), o NOx, a capacidade
16 antioxidante total (TRAP) e a proteína C-reativa (PCR). Além disso, a obesidade
17 também é reconhecida como um importante fator contribuinte para o aumento do
18 estresse oxidativo e da inflamação em pacientes com RCU. O acompanhamento
19 desses biomarcadores pode ser uma abordagem relevante para avaliar o dano
20 oxidativo, minimizar o processo inflamatório crônico e desenvolver estratégias
21 adjuvantes observado em pacientes com RCU.

2 DESENVOLVIMENTO

A RCU foi descrita pela primeira vez por Samuel Wilks em 1859, posteriormente, ficou estabelecido o termo “colite ulcerativa” para denominar uma inflamação do intestino grosso, definida como uma doença inflamatória de origem desconhecida, que clinicamente apresentava ataques recorrentes de diarreia sanguinolenta e inflamação da parede do intestino grosso (KIRSNER, 2001).

Os sintomas da RCU, além da diarreia com sangue, incluem muco, urgência para evacuar, tenesmo (vontade intensa de evacuar sem ocorrer o esvaziamento completo ou eliminação de fezes) e cólicas abdominais intensas (SEYEDIAN; NOKHOSTIN; MALAMIR, 2019).

O diagnóstico é feito com base nos sintomas típicos e na apresentação clínica da RCU, que varia de acordo com a extensão da doença e sua gravidade, a extensão da RCU é visualizada por exames endoscópicos e classificada de acordo com o fenótipo, além disso, pode ser confirmada por meio de biópsias do tecido inflamado (FEUERSTEIN; CHEIFETZ, 2014). A classificação de Montreal (Quadro 1) agrupa os pacientes com base na extensão máxima da doença, sendo classificada pela extensão do envolvimento do cólon, como: proctite, colite do lado esquerdo ou colite extensa (pancolite) (SATSANGI et al., 2006).

Quadro 1 - Classificação de Montreal para as três extensões de retocolite ulcerativa (RCU), conforme o tipo e suas respectivas descrições.

Extensão	Tipo	Descrição
E1	Proctite ulcerativa	Envolvimento limitado ao reto (ou seja, a extensão proximal da inflamação é distal à junção retossigmoide)
E2	Colite do lado esquerdo (distal)	Envolvimento limitado a uma proporção do cólon distal à flexura esplênica.
E3	Colite extensa (pancolite)	O envolvimento se estende proximal à flexura esplênica

Fonte: Adaptado de Satsangi et al. (2006).

A gravidade da RCU pode ser classificada como leve, moderada e grave ou fulminante, conforme o número de evacuações. A proctite ulcerativa ocorre nos casos leves e moderados, sendo comum o sangramento retal, a presença de

fezes com muco e pus, além de tenesmo e cólicas abdominais. Na colite do lado esquerdo e na pancolite, os pacientes geralmente apresentam formas moderadas ou graves da doença, com sintomas como febre, astenia e perda de peso. Há também diarreia com muco, pus, sangue e tenesmo, além da dor abdominal mais intensa. Formas muito graves podem cursar com megacólon tóxico e perfuração colônica (DAMIAO et al., 2019).

Para avaliação e manejo de doenças graves, utilizam-se os critérios de Truelove e Witts (TRUELOVE; WITTS, 1955). Esse índice fornece critérios objetivos para identificar colite aguda grave e tem sido amplamente utilizado para definir a necessidade de internação hospitalar (WALSH; BRYANT; TRAVIS, 2016). Os critérios para colite grave são: ≥ 6 evacuações por dia, com sangue frequente nas fezes, com pelo menos uma das seguintes características: temperatura corporal $>37,8$ °C; frequência cardíaca >90 bpm, níveis de hemoglobina $<10,5$ g/dl e velocidade de hemossedimentação (VHS) >30 mm/h (TRUELOVE; WITTS, 1955).

Uma vez com o diagnóstico da RCU, determinar a gravidade da doença torna-se importante. As definições de doença ativa leve, moderada e grave incorporam tanto os sintomas quanto os valores baseados em exames bioquímicos e de imagens como a endoscopia. Na RCU em fase ativa, frequentemente é marcada por um aumento na proteína C-reativa (PCR) e VHS (RUBIN et al., 2019).

A maioria dos pacientes tem um prognóstico de leve a moderado, que é mais ativo no momento do diagnóstico. Posteriormente, em vários períodos de remissão ou atividade leve, cerca de 10% a 15% dos pacientes apresentam um quadro mais agressivo. Nesses casos, o risco cumulativo de recaída é de 70% a 80% em 10 anos (FUMERY et al., 2018).

Causas infecciosas devem ser descartadas no momento do diagnóstico inicial e, posteriormente, sempre que surgir um episódio agudo. Possíveis patógenos microbianos devem ser descartados como *Clostridium difficile* ou Citomegalovírus (CMV). Dentre os exames laboratoriais, pode-se incluir a determinação de calprotectina ou lactoferrina nas fezes. O principal diagnóstico diferencial é a doença de crohn (DC), seguida por tipos mais raros de colite, por exemplo, colite induzida por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (KUCHARZIK et al., 2020).

As manifestações extra intestinais são condições inflamatórias que seguem um curso independente ou uma trajetória semelhante ao estado da doença

gastrointestinal em pacientes com DII. Essas condições podem ser sequelas oftalmológicas (uveíte, episclerite), reumatológicas (espondilite anquilosante e artropatias), orocutâneas (estomatite aftosa, pioderma gangrenoso, eritema nodoso e psoríase) e hepatobiliares (colangite esclerosante primária) (GARBER; REGUEIRO, 2019). Além de deficiências nutricionais pela má absorção de nutrientes como carenciais de vitaminas e minerais (JABŁOŃSKA; MROWIEC, 2023).

As DII também estão associadas a um aumento no risco de morbidade cardiovascular (SINGH et al., 2014), risco aumentado de acidente vascular cerebral (FAN et al., 2023), um maior risco de desenvolver câncer extraintestinal, destacando-se as malignidades de pele, as hepatobiliares e as hematológicas (LO et al., 2021).

2.1 EPIDEMIOLOGIA

Nas últimas décadas, as DII emergiram como doenças globais e foram acompanhadas por mudanças importantes na epidemiologia dessas doenças, apresentando um aumento nas taxas de incidência e prevalência em países recentemente industrializados, devido à ocidentalização do estilo de vida e estabilização nos países industrializados (ANANTHAKRISHNAN et al., 2020).

O aumento da incidência destas doenças está relacionado ao aumento de custos de medicamentos, internações e cirurgias, além dos custos sociais indiretos, como perda de produtividade nas fases de manifestação, aposentadoria prematura ou morte prematura (BENCHIMOL et al., 2018).

Em uma revisão sistemática, as maiores prevalências de RCU foram observadas na Europa (505 por 100.000 na Noruega) e América do Norte (286 por 100.000 nos EUA), embora a incidência esteja se estabilizando nesses países, o número de novos casos permanece alto e, desde 1990, a incidência vem aumentando em países recém-industrializados como África, Ásia e América do Sul (NG et al., 2017).

No Brasil, um estudo observacional encontrou um total de 46.546 internações por DC e RCU, no período de 2009 a 2019. A faixa etária mais prevalente foi de 30 a 39 anos e mais da metade no sexo feminino (53,55%), sendo a região sudeste, principalmente no Estado de São Paulo, com o maior número de casos (BRITO et al., 2020).

Em um estudo que incluiu dados de 22.638 pacientes com DII, os pacientes com RCU representaram 12.187 (53,84%) e desses, a média de idade foi de 47,87 (DP $\pm$ 16,6) anos, com predomínio de mulheres, com um total de 7.464 (61,3%) mulheres e 4.723 (38,7%) homens, a incidência de RCU foi de 7,16 casos novos/100 mil habitantes/ano (média) (GASPARINI; SASSAKI; SAAD-HOSSNE, 2018).

No estudo de Victoria et al. (2009) durante o período de 20 anos (1986-2005), foram estudados 115 pacientes, as incidências e prevalências foram estimadas para quatro períodos de 5 anos. A RCU apresentou uma maior incidência em comparação com a DC e colites não classificadas, apresentando no último período (2001-2005) uma incidência de 4,48 casos/100.000 habitantes. (VICTORIA; SASSAK; NUNES; 2009).

O primeiro estudo a descrever as características epidemiológicas das DII no estado do Paraná, sul do Brasil, examinando pacientes diagnosticados com DC e RCU, (n=6.748) em tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) entre os anos de 2010 a 2019, demonstrou que 73,1% dos pacientes tinham RCU e 26,9% DC. A RCU foi mais comum em indivíduos de 40 a 80 anos e predominantemente afetou mulheres (58,9%). A prevalência média estimada das DII foi de 6,16/100.000 habitantes nos primeiros anos do estudo e aumentou para 27,50 nos últimos 5 anos (RENUZZA et al., 2022).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA RCU

A etiologia da RCU não é totalmente compreendida, entretanto, sabe-se que há uma complexa interação entre fatores ambientais, imunológicos, suscetibilidade genética e desregulação da microbiota intestinal (BAUMGART; CARDING, 2007).

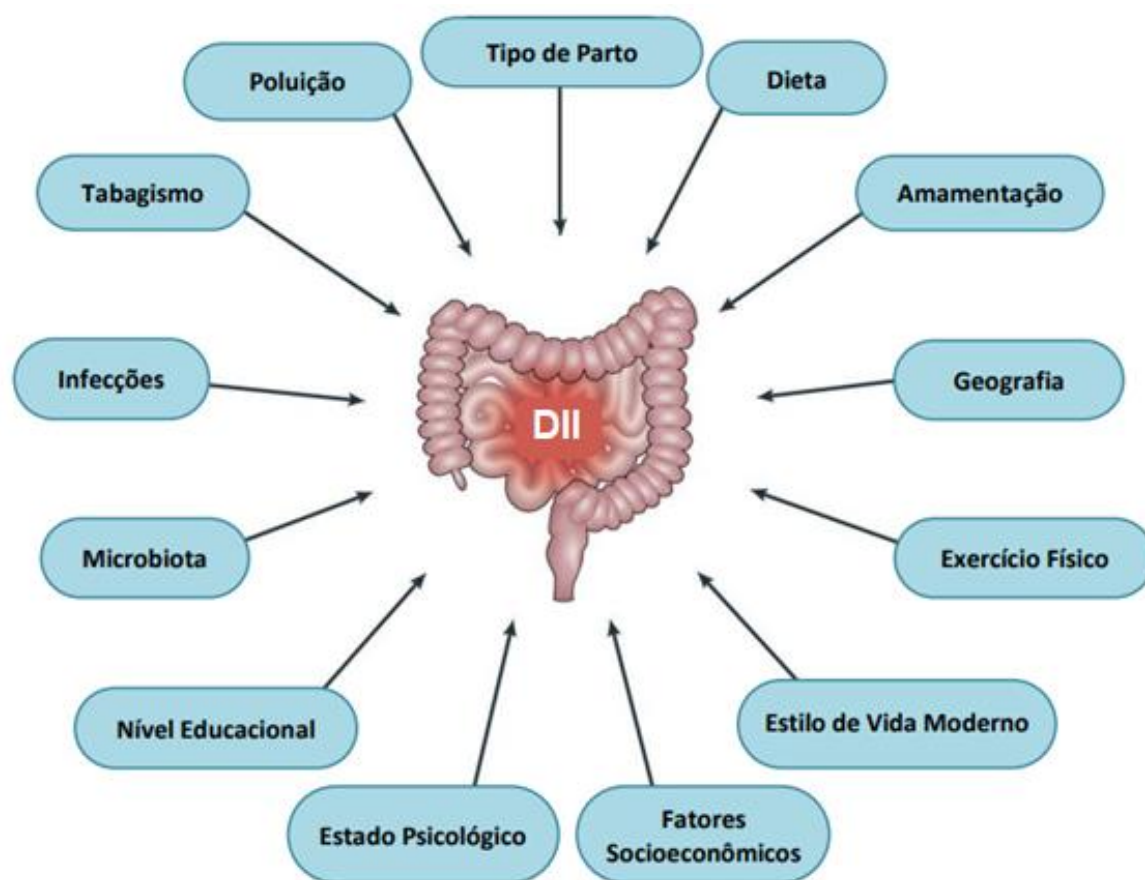
Diversos fatores ambientais, como tabagismo, infecções, dieta, poluição, estilo de vida moderno, amamentação, nível socioeconômico e educacional, atividade física, localização geográfica, microbiota, medicamentos e fatores emocionais, entre outros, desempenham um papel crucial no desenvolvimento, progressão e prognóstico das DII (Figura 1) (ANANTHAKRISHNAN et al., 2018).

Por meio da técnica de GWAS (Genome Wide Association Studies),

Abdulla e Mohammed (2022) verificaram cerca de 250 loci associados às DII. Além disso, alguns alelos de risco também foram localizados em genes importantes nas interações do microbioma (ABDULLA; MOHAMMED, 2022). Entretanto, apenas uma parte da variação geral da doença responde pelos fatores genéticos. Principalmente, ao considerar que o desenvolvimento da doença, expresso como um fenótipo, é dependente da ação genética somada aos efeitos ambientais (SNUSTAD; SIMMONS, 2017). Consequentemente, é importante a realização de análises mais aprofundadas das interações entre genes e ambiente no contexto do desenvolvimento da DII (RENZ et al., 2011).

Os fatores epigenéticos podem mediar interações entre o meio ambiente e o genoma, componentes não genéticos que são compartilhados nas famílias de pacientes com RCU incluem hábitos dietéticos, culturais e exposição a animais de estimação também pode influenciar o risco de desenvolvimento da doença ao influenciar o microbioma (TURPIN et al., 2018).

Figura 1 – Fatores ambientais que contribuem no desenvolvimento das DII.



Fonte: Adaptado de Ananthakrishnan et al., 2018.

Evidências apontam para anormalidades nas respostas imunes inatas (macrófagos, neutrófilos e células dendríticas) e adaptativas (Linfócitos T e B) contra a microbiota intestinal desempenhando um papel significativo no processo inflamatório, através de citocinas e quimiocinas que são liberadas por essas células, estando todos implicados na patogênese da RCU (ABDULLA; MOHAMMED, 2022).

É reconhecido o papel indispensável da comunidade microbiana intestinal, com atividades que incluem metabolismo de nutrientes, desenvolvimento do sistema imunológico e defesa do hospedeiro. No entanto, a homeostase em relação às bactérias comensais e do hospedeiro pode ser facilmente interrompida por vários estímulos exógenos, resultando em disbiose, e com isso respostas imunes superativadas (ZHANG et al., 2022).

Na superfície luminal, a microbiota intestinal fornece fatores nutricionais e componentes dietéticos que servem para melhorar a função de barreira. O lúmen intestinal é seguido pela camada de muco e pelo epitélio subjacente, que juntos formam a primeira linha de defesa. A camada mais interna é a lâmina própria, que é responsável por preservar o estado não inflamatório de um indivíduo saudável (KOBAYASHI et al. 2020). As células mucosas presentes no cólon, chamadas mucinas 2 (MUC2) podem ser secretadas no lúmen e determinam as propriedades reológicas do muco: elasticidade, viscosidade e adesão (ZOUITEN-MEKKI et al., 2013).

A fisiopatologia da RCU está associada ao dano à barreira epitelial, coberta por uma camada de mucina, permitindo a microbiota desencadear uma resposta inflamatória desregulada (Figura 2) (UNGARO et al., 2017). Na RCU, a síntese da MUC 2 é reduzida. O dano à barreira epitelial leva a um aumento da permeabilidade, possivelmente devido à regulação defeituosa das junções estreitas. Essa perda da barreira permite a captação aumentada de antígenos. No entanto, se tal disfunção precede a RCU ou resulta de inflamação crônica ainda não está claro. (ORDÁS et al., 2012).

Macrófagos e células dendríticas (células imunes inatas), ao reconhecerem bactérias não patogênicas da microbiota comensal através de receptores de reconhecimento de padrões moleculares (TLR), alteram seu estado funcional de tolerância para um fenótipo ativado. A ativação das vias de fator nuclear kappa B (NF- κ B) estimula a transcrição de genes pró-inflamatórios, resultando em aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , interleucinas 12, 23, 6 e

O diagrama ilustra o processo de inflamação intestinal em três camadas principais: o Lúmen intestinal, a Lâmina própria e a Microvasculatura.

- Lúmen intestinal:** Contém a **Microbiota comensal** (representada por células vermelhas). Uma **Camada de mucina** protege a superfície. Quando esta camada é comprometida, ocorre o **Rompimento das junções estreitas** entre as **Células epiteliais**, levando a uma **Disrupção da barreira epitelial** e a um **Aumento da permeabilidade e captação de antígenos**.
- Lâmina própria:**
 - Células apresentadoras de antígenos:** Captam **Microorganismo processado** e ativam **macrófagos** via **NF-κB**.
 - Ativação das células dendríticas:** Ocorrida por **TLR** (receptores de reconhecimento padrão) e citocinas locais (**TNFα, IL12, IL23, IL6, IL1β**).
 - Resposta Imune:**
 - Th0 CD4+ (células T virgens):** Ativadas via **HLA-2** e **TCR**, diferenciam-se em:
 - Effector Th2 cell:** Produz **IL4** e **IL13**.
 - NKT:** Produz **IL5**.
 - Treg CD4+:** Produz **IL10** (representado por uma seta inibitória).
- Microvasculatura:**
 - Células endoteliais:** Produzem **CXCL8** e **CXCL1, CXCL3**.
 - Recrutamento de leucócitos:** Mediado por **VCAM-1** e **Integrina - α4β7** nas **Células T circulantes**.
 - Perpetuação do ciclo da inflamação:** O recrutamento de células T para a lâmina própria mantém o processo inflamatório ativo.

As células T helper 1 (Th1), induzidas por interleucina 12 (IL-12) produzem uma quantidade elevada de Interferon-gama (IFN- γ), enquanto as células T helper 2 (Th2) liberam interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5) e interleucina 13 (IL-13). Acreditava-se que a DC era caracterizada por uma resposta imune Th1, enquanto a RCU era considerada uma doença mediada por Th2 (ZHANG; LI, 2014), no entanto, atualmente, sabe-se que além das células Th1 e Th2, algumas citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) são compartilhadas entre as duas condições, tanto para DC, quanto para RCU. Várias citocinas que se originam do infiltrado de células imunes pró-inflamatórias na lâmina própria, apresentam uma função central na patogênese da RCU, entre elas: IL-13, TNF- α , interleucina 23 (IL-23), interleucina 9 (IL-9) e interleucina 36 (IL-36) (KOBAYASHI et al., 2020).

Monócitos infiltrantes que são convertidos em macrófagos, produzem TNF- α , IL-12, IL-23 e IL-6, resultando em uma polarização de células Th1. Além disso, a IL-36 derivada do epitélio inibe as células T reguladoras (T reg) sendo capaz de induzir a polarização das células T helper 9 (Th9) produtoras de IL-9, e a expressão de genes envolvidos na fibrogênese e consequente cicatrização (KOBAYASHI et al., 2020). O equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 e IL-23) e citocinas anti-inflamatórias, como IL-5, IL-10, IL-11 e fator de crescimento transformador β (TGF- β) são intimamente regulados na mucosa do trato gastrointestinal (TIAN; WANG; ZHANG, 2017).

As células T circulantes portadoras da integrina- $\alpha 4\beta 7$ se ligam às células endoteliais colônicas da microvasculatura através da molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), cuja expressão é aumentada no intestino inflamado, levando ao aumento da entrada de células T específicas do intestino na lâmina própria. A regulação positiva de quimiocinas inflamatórias, como CXCL1, CXCL3 e CXCL8, leva ao recrutamento de leucócitos circulantes, o que perpetua o ciclo da inflamação (UNGARO et al., 2017).

A sinalização de TLR leva à ativação do NF- κ B e do inflamassoma, com a secreção de citocinas pró-inflamatórias e ativação de células Th1. Por fim, essas respostas inflamatórias levam a danos epiteliais, perda de células caliciformes secretoras de muco e translocação bacteriana, o que estimula ainda mais a resposta inflamatória, levando à diferenciação de células T reg que exercem sua função imunorreguladora via secreção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória. Essa ativação do NF- κ B e do inflamassoma leva à secreção de fatores antiapoptóticos e peptídeos antimicrobianos, juntamente com o recrutamento de células estromais e mieloides necessárias para o reparo epitelial. (NI et al., 2018).

Os fatores dietéticos podem estar relacionados à patogênese da RCU por meio de efeitos diretos no hospedeiro ou efeitos indiretos na composição da microbiota intestinal. A inflamação no cólon estimula a produção de IFN- γ que eventualmente gera EROs, esses produtos podem ser usados por anaeróbios facultativos para crescer, o que leva à diminuição da diversidade bacteriana. (KESHTELI; MADSEN; DIELEMAN, 2019).

A dieta rica em gordura e carboidratos altera a microbiota intestinal, reduzindo as espécies dos gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Akkermansia*, enquanto aumentam *Firmicutes* sp. (*Clostridium*), *Prevotella* sp. e

1 *Methanobrevibacter* sp.. Essas mudanças bacterianas estão associadas à
2 diminuição da produção dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (AMABEBE et
3 al., 2020).

4 Os AGCC servem como substratos energéticos para os colonócitos,
5 além disso, os AGCC regulam a função da barreira intestinal e o sistema
6 imunológico por meio da sinalização de receptores acoplados à proteína G,
7 promovendo a diferenciação de células T reg e a produção de IL-10. (KESHTELI;
8 MADSEN; DIELEMAN, 2019). Os AGCC estimulam a migração de neutrófilos para o
9 local inflamado e aumentam sua capacidade de fagocitose, inibem a produção de
10 macrófagos intestinais e de citocinas pró-inflamatórias através da inibição de
11 histonas desacetilases (HDAC) e possivelmente, induzem a produção intestinal
12 imunoglobulina A (IgA) e de células B (SUN et al., 2017).

13 O comprometimento da barreira intestinal é conhecido como
14 “intestino permeável”, essa condição, causada principalmente por infecções
15 bacterianas, EO, exposição crônica ao álcool ou a alérgenos e disbiose, leva ao
16 desenvolvimento de diversas condições patológicas, incluindo obesidade, DII,
17 doença celíaca, síndrome do intestino irritável, e várias condições autoimunes (DI
18 VINCENZO et al., 2023).

19 2.3 ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO EM PACIENTES COM RCU

20 O EO/EN é um processo associado a um desequilíbrio na produção
21 de EROs e ERNs, com aumento da geração de EROs e ERNs e diminuição das
22 defesas antioxidantes, essas espécies reativas atuam como sinais moleculares para
23 processos fisiológicos, mas podem causar danos às estruturas celulares, como
24 lipídios, membranas, proteínas e DNA (KURUTAS, 2016).

25 Os radicais livres são moléculas que contêm átomos com um elétron
26 desemparelhado em sua estrutura molecular. Esses elétrons desemparelhados
27 tornam essas moléculas extremamente instáveis e reativas. Os radicais livres têm a
28 capacidade de doar ou receber elétrons de outras moléculas em seu ambiente.
29 Quando eles doam ou recebem elétrons, podem desempenhar papéis de oxidantes,
30 causando reações de oxidação em outras moléculas. Essas reações podem ter
31 efeitos danosos nas células e tecidos, contribuindo para o EO e o desenvolvimento
32 de várias condições patológicas (LOBO et al., 2010).

O epitélio do trato gastrointestinal é continuamente exposto a múltiplos estímulos, gerando uma conexão entre microbiota e desordem no equilíbrio antioxidante na mucosa, com subsequente desenvolvimento RCU. (PRAVDA, 2022). O dano à barreira intestinal desencadeia o recrutamento de neutrófilos, mediado por moléculas derivadas de bactérias e AGCC. Esses participam da eliminação de microrganismos por meio de fagocitose, degranulação, geração de ERO e liberação de redes extracelulares de neutrófilos (SAEZ et al., 2023).

O NO é responsável pela metabolização da arginina em citrulina, o que leva à formação do radical $\text{NO}\bullet$ através de uma reação oxidativa. Ao longo da progressão da RCU, os níveis de NO na mucosa intestinal podem aumentar, pela ação da óxido nítrico sintase do tipo induzível (iNOS), cuja expressão está aumentada nas condições de inflamação e EO (UAN; LAN, 2018).

Na RCU, o IFN- γ e lipopolissacarídeos induzem a expressão da iNOS, levando a um aumento acentuado na síntese de NO. Como resultado da interação entre o NO e o radical superóxido, há a síntese de peroxinitrito (OONO^-), esses radicais livres podem induzir a ativação de processos de lipoperoxidação, oxidação de grupos sulfidrila de proteínas, mudanças na valência de íons metálicos e um aumento no conteúdo de nitrosaminas que causam distúrbios funcionais nas membranas celulares e nas proteínas intracelulares (SKLYAROV; PANASYUK; FOMENKO, 2011).

O aumento da produção de NO, pode gerar ERNs, como o dióxido de nitrogênio (NO_2) e o ONOO^- . Essas ERNs estão fortemente associadas a doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão e síndrome metabólica (PACHER; BECKMAN; LIAUDET, 2007). Por outro lado, os produtos avançados de oxidação proteica (AOPP) podem atuar como mediadores da inflamação, sendo formados durante o EO pela reação das proteínas plasmáticas, principalmente albumina com oxidantes clorados. São marcadores reconhecidos em doenças e refletem a oxidação proteica sistêmica do indivíduo (CAO; HOU; NIE, 2014).

Por sua vez, as defesas antioxidantes podem limitar os resultados negativos que resultam da produção excessiva de EROs, através de mecanismos de defesa que são responsáveis por estabelecer concentrações apropriadas de EROs/ERNs e são classificadas em sistemas endógenos e exógenos. O sistema endógeno compreende principalmente antioxidantes enzimáticos intracelulares,

1 incluindo superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e catalase (CAT)
2 e antioxidantes não enzimáticos, como albumina, ácido úrico, transferrina,
3 lactoferrina, ceruloplasmina. Os exógenos compreendem, as vitaminas (A, C e E) e
4 minerais (Zn, Fe, Cu e Mn) (GUAN; LAN, 2018). Embora o EO exacerbado seja
5 prejudicial para o trato gastrointestinal, a capacidade antioxidante pode neutralizar
6 os efeitos causados pelo excesso de EROs/ERNs (TIAN; WANG; ZHANG, 2017).

7 O TRAP é um ensaio desenvolvido para avaliar a capacidade
8 antioxidante total plasmática. Ele compara o período de inibição da oxidação pelos
9 antioxidantes plasmáticos com o trolox, um análogo hidrossolúvel da vitamina E,
10 usado como antioxidante de referência e relacionado quantitativamente à
11 capacidade antioxidante total do plasma. Os principais antioxidantes avaliados por
12 esta técnica incluem, urato (35-65%), proteínas plasmáticas (10-50%), vitamina C
13 (acima de 24%) e da vitamina E (5-10%) (VASCONCELOS et al., 2007).

14 Pacientes com DII, independentemente do fenótipo da doença,
15 apresentam capacidade antioxidante total diminuída e concentrações reduzidas de
16 ácido úrico, bem como a presença de anemia, uma das manifestações extra
17 intestinais presentes nas DII (NEUBAUER et al., 2019). YUKSEL et al., (2017)
18 mostraram que o nível de EO é maior em pacientes com DII em comparação com
19 um grupo controle, e foi encontrada correlação positiva entre o índice de atividade
20 endoscópica (IAE) e as taxas de EO na RCU, levando à ideia de que o EO pode ser
21 um indicador indireto de ativação da doença.

2.4 ESTADO NUTRICIONAL NA RCU

Na última metade do século, observaram-se significativas transformações nos hábitos alimentares, com aumento do desequilíbrio energético, excesso de peso e obesidade, bem como em uma ampla variedade de outros problemas associados à nutrição (POPKIN; ADAIR; NG, 2012). Entre as doenças relacionadas à obesidade, destacam-se a síndrome metabólica (abrangendo hipertensão, dislipidemia e resistência à insulina), diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, doença renal crônica e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (COX; WEST; CRIPPS, 2015).

Juntamente com a epidemia de obesidade, observa-se um aumento global na incidência e prevalência das DII (MOLODECKY et al., 2012). Em um estudo de coorte em pacientes com DII, aproximadamente 20% dos pacientes eram obesos e a obesidade foi associada a maiores níveis de ansiedade, depressão, fadiga, dor e escores inferiores de função social em pacientes com DC e RCU (JAIN et al., 2019).

O excesso de energia, evidenciado em obesos pode prejudicar as respostas imunológicas e causar inflamação crônica, que em órgãos metabolicamente importantes, como o fígado e o tecido adiposo, desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de doenças metabólicas e crônicas (HOTAMISLIGIL; ERBAY, 2008).

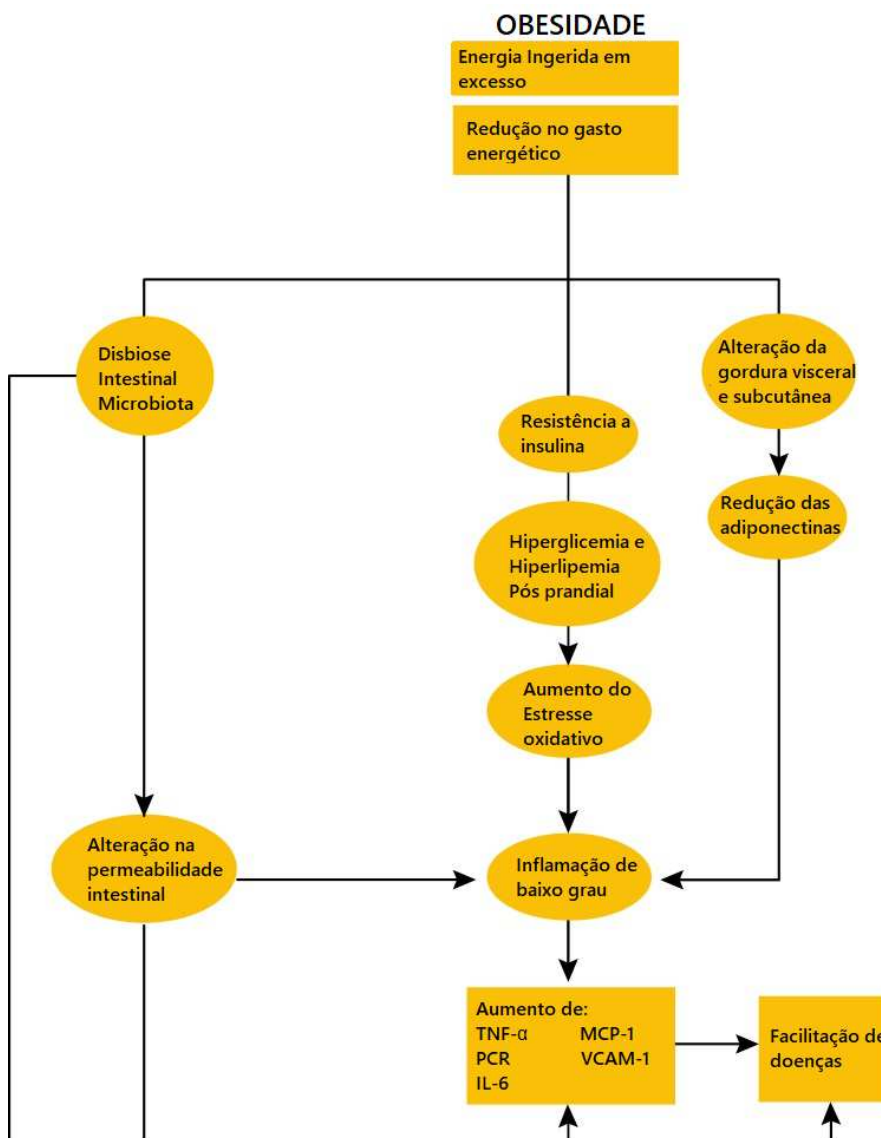
O tecido adiposo é responsável pela secreção de uma série de citocinas pró e anti-inflamatórias, algumas das quais são exclusivas deste tipo de tecido e que foram identificadas como adipocinas, incluindo adiponectina, leptina e resistina (HARPER; ZISMAN, 2016). Essas citocinas podem afetar o intestino e aumentar a incidência de complicações da RCU. Assim, o tecido obeso pode ter um impacto imenso no início, no curso clínico e no tratamento da RCU. (RAJABNIA et al., 2022).

Em uma coorte realizada com pacientes diagnosticados com RCU e submetidos a tratamentos biológicos, observou-se que o IMC elevado está associado a um maior risco de falha no tratamento, incluindo cirurgia ou hospitalização relacionada à RCU e pode ser um fator de risco para não atingir a remissão endoscópica (KURNOOL et al., 2018). No estudo conduzido por Bhagavathula et al (2021) foi demonstrado que a obesidade aumenta o risco de

desenvolvimento de DII sendo aumentado na DC, mas sem associação evidente entre o IMC e o risco de RCU (BHAGAVATHULA et al., 2021).

A obesidade está associada à resistência à insulina (Figura 4) e a mudanças na distribuição de gordura, tanto visceral quanto subcutânea, levando a uma redução nos níveis circulantes de adiponectina. Esses fatores podem contribuir para o aumento do EO, enquanto a diminuição da adiponectina pode favorecer a liberação de citocinas pró-inflamatórias como $\text{TNF}\alpha$, IL-6, PCR, proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), além disso, alterações no microbioma intestinal contribuem para a disbiose, que, por sua vez, contribui para promover a inflamação de baixo grau que facilita doenças como as DII (SZILAGYI, 2020).

Figura 4 - Contribuições patogênicas associadas à obesidade.



TNF α : Fator de necrose tumoral alfa; PCR: proteína-C reativa; IL-6: interleucina-6; VCAM 1: molécula de adesão celular vascular-1; MCP-1: proteína quimiotática de monócitos-1.

Fonte: Adaptado de SZILAGYI (2020).

Nos indivíduos obesos, os níveis de PCR e IL-6 mostraram associações significativas com o IMC, a circunferência da cintura e o tecido adiposo visceral. Mais especificamente, observou-se uma significativa associação entre PCR e IMC, ao passo que a IL-6 esteve significativamente relacionada com a adiposidade visceral em indivíduos obesos (PARK et al., 2005).

A interação entre a microbiota intestinal, a permeabilidade intestinal e o sistema imunológico representam um mecanismo que conecta dieta, obesidade e doenças associadas, sendo que essas mudanças e a subsequente ativação de vias de sinalização imunológica contribuem para uma resposta inflamatória crônica de baixo grau (COX; WEST; CRIPPS, 2015).

A inflamação crônica a longo prazo pode levar ao acúmulo de mutações nas células epiteliais e à ativação anormal de vias de sinalização cancerígenas. Além disso, as células do sistema imune desempenham um papel fundamental nas fases aguda e crônica da RCU, contribuindo para a transformação da inflamação em oncogênese (ZHANG et al., 2024).

2.5 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E NUTRICIONAL NA RCU

A extensão da doença influencia a modalidade de tratamento, seja terapia oral e/ou tópica. Na terapia tópica a forma de supositórios ou enemas, geralmente é a primeira linha de escolha para proctite e colite do lado esquerdo, enquanto a terapia oral (muitas vezes combinada com terapia tópica) é apropriada para colite extensa. A extensão da colite influencia o risco de desenvolvimento de displasia ou câncer colorretal (CCR) e, portanto, o início e a frequência da vigilância colonoscópica (MAGRO et al., 2017).

O principal objetivo do tratamento é iniciar e manter a remissão, visando evitar o desenvolvimento de complicações, como deficiências, necessidade de colectomia (remoção do cólon) e surgimento de CCR. As metas para a remissão incluem a resolução dos sintomas clínicos, definida como a interrupção do sangramento retal e melhora dos hábitos intestinais, além da cicatrização endoscópica. Nos casos em que a doença progride mais rapidamente do que o

esperado e não pode ser controlada por nenhuma estratégia, a cirurgia eletiva é indicada em pacientes com a doença refratária ao tratamento, intolerância à imunossupressão de longo prazo ou em casos de displasia ou câncer, já a cirurgia de emergência é indicada em pacientes com complicações que representam risco de vida, como perfuração intestinal, sangramento retal refratário e megacólon tóxico (BAUMGART; SANDBORN, 2007).

De acordo com a iniciativa “Selecionando Alvos Terapêuticos na Doença Inflamatória Intestinal” (STRIDE) da Organização Internacional para o Estudo da Doença Inflamatória Intestinal que propôs metas de tratamento para DII adulta e pediátrica, ao abordar intervenções terapêuticas para as DII, passou a considerar as terapias dietéticas como parte integrante das medidas-alvo no tratamento (TURNER et al., 2020).

Devido à má absorção e possível insuficiência gastrointestinal, diarreia crônica e terapia utilizada, existem diferentes deficiências de nutrientes, incluindo ferro, magnésio, zinco e selênio, bem como vitaminas (vitamina D, ácido fólico, vitamina B12) em pacientes com DII (JABŁOŃSKA; MROWIEC, 2023).

O tratamento dietético de primeira linha para a indução da remissão da DC pediátrica leve a moderada é a nutrição enteral exclusiva (NEE), que é a terapia dietética mais estabelecida e baseada em evidências usada na DC. (RUEMMELE, 2014). Entretanto, a NEE na RCU ainda apresenta resultados incertos, podendo aumentar a responsividade aos corticosteroides em pacientes com RCU grave (SAHU et al., 2021).

De acordo com a *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) na DII não existe uma “dieta específica” via oral, que possa ser recomendada para promover a remissão em pacientes com doença ativa, como dieta baixa em oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos fermentáveis e polióis (FODMAPs), dieta anti-inflamatória, sem leite, vegetariana, entre outras (BISCHOFF et al., 2023).

Uma dieta rica em frutas e vegetais, rica em ácidos graxos n-3 e pobre em ácidos graxos n-6 está associada a um risco reduzido de desenvolver DII e, portanto é recomendada, assim como alimentos ultraprocessados e emulsificantes dietéticos (como a carboximetilcelulose), podem estar associados a um risco aumentado de DII sendo indicado sua exclusão (BISCHOFF et al., 2023).

O consumo de carboximetilcelulose (CMC) aumentou o desconforto

1 abdominal pós-prandial e alterou a composição da microbiota intestinal reduzindo
2 sua diversidade. Além disso, os indivíduos alimentados com CMC exibiram
3 alterações no metaboloma fecal, particularmente reduções nos AGCC e nos
4 aminoácidos livres (CHASSAING et al., 2022).

5 Em uma meta-análise realizada em 2015, o consumo de vegetais e
6 frutas esteve inversamente associado ao risco de RCU, (Odds ratio: 0,71 e 0,69),
7 respectivamente. (LI et al., 2015). A dieta mediterrânea – caracterizada por um
8 elevado consumo de vegetais, frutas, cereais, legumes, gorduras insaturadas como
9 o azeite, um consumo médio de peixe, produtos lácteos, vinho, um baixo consumo
10 de gordura saturada, carne, e doces – foi associado à redução da inflamação e
11 demonstrou ser protetor em algumas doenças, como o CCR (SONG; GARRETT;
12 CHAN., 2015).

13 O estado metabólico depende da disponibilidade de precursores
14 dietéticos, incluindo compostos e seus cofatores (por exemplo, aminoácidos,
15 vitaminas, oxigênio, nitritos e sulfatos). A nutrição pode, portanto, ser considerada
16 uma contribuição importante para o funcionamento adequado do estado
17 antioxidante. Além disso, a modulação dietética da composição da microbiota
18 intestinal regula o estado redox, pois a microbiota intestinal também fornece uma
19 grande quantidade de substâncias precursoras para a produção de espécies
20 reativas (BOURGONJE et al., 2020).

21

1 **3 OBJETIVOS**

2 3.1 OBJETIVO GERAL

3 Comparar os parâmetros clínicos, metabólicos, inflamatórios e de
4 estresse oxidativo entre indivíduos com RCU de acordo com o índice de massa
5 corporal (IMC).

6 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 7 • Avaliar os parâmetros clínicos e antropométricos em pacientes com RCU
8 Comparando entre os grupos de acordo com o IMC;
- 9 • Avaliar os parâmetros metabólicos, hematológicos e inflamatórios em
10 pacientes com RCU;
- 11 • Analisar os parâmetros de EO na população estudada (AOPP, TRAP e NOx);
- 12 • Correlacionar os parâmetros metabólicos e inflamatórios com os parâmetros
13 de EO de acordo com o IMC dos pacientes.

1 **4 SUJEITOS E MÉTODOS**

2 4.1 ASPECTOS ÉTICOS

3 O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa
4 Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (UEL) CAAE.
5 06405812.1.0000.5231); Parecer CEP/UEL nº 2.767.175 (Anexo 1). Todos os
6 pacientes selecionados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para
7 o estudo (TCLE) (Anexo 2).

8 4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

9 Foi realizado estudo transversal com 86 pacientes atendidos pelo
10 Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário, da Universidade
11 Estadual de Londrina. Os critérios de inclusão foram idade maior que 18 anos e
12 diagnóstico de RCU e categorizados de acordo com o IMC, sendo: eutrófico (N= 32),
13 sobrepeso (N= 38) e obeso (N= 16). O diagnóstico de RCU foi realizado de acordo
14 com a avaliação clínica e combinação de investigações endoscópicas, histológicas e
15 bioquímicas conforme proposto pelo terceiro consenso europeu baseado em
16 evidências sobre diagnóstico e manejo da RCU (MAGRO et al, 2017). Foram
17 considerados critérios de exclusão os seguintes fatores: presença de outras doenças
18 autoimunes, doenças cardiovasculares, doença renal crônica, doença hepática
19 crônica, neoplasias, doenças infecciosas agudas ou crônicas e uso de suplementos
20 antioxidantes. Anamneses clínicas e exames foram usados para coletar dados
21 sociodemográficos como gênero, idade, etnia, tabagismo, presença de hipertensão,
22 diabetes e uso de medicamentos.

23 4.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

24 Os pacientes foram avaliados no período da manhã, vestindo roupas
25 leves e descalços mediante: peso (kg), estatura (m), a partir desses dados, foi
26 calculado o IMC pela razão $\text{peso}/\text{altura}^2$ e categorizados com base nas classes de
27 obesidade da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000) como: eutrófico (IMC
28 18,5–24,9 kg/m²), sobrepeso (IMC 25,0–29,9 kg/m²) e obeso (IMC acima de 30,0

kg/m²). A circunferência abdominal (CA) foi avaliada com uma fita métrica simples, medindo-se a circunferência a partir da distância intermediária entre a última costela e a crista ilíaca, e os indivíduos permaneceram com os braços elevados e na posição vertical durante essa medição.

4.4 PARÂMETROS LABORATORIAIS

Após um período de jejum de 12 horas, os indivíduos foram submetidos à coleta de 13mL de sangue por punção venosa: 4mL em tubos com vácuo (VACUETTE®) contendo EDTA para a realização dos parâmetros leucócitos totais, neutrófilos, plaquetas, 4mL em tubo contendo fluoreto de sódio para a determinação dos níveis de glicose e 5mL de sangue em tubos com vácuo (VACUETTE®) sem anticoagulante para a realização dos marcadores bioquímicos e inflamatórios de colesterol total (CT), colesterol-HDL (HDL), colesterol-LDL (LDL), triglicerídeos (TRI), insulina, *Homeostatic Model Assessment*, (HOMA-IR), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatinina, albumina, ferro VHS, PCR ultrassensível (PCRus), ferritina e marcadores de EO (AOPP, NOx e TRAP). Para os testes de EO as alíquotas foram armazenadas a -80°C até o momento das análises, os demais testes foram feitos no dia da coleta.

As análises laboratoriais de parâmetros bioquímicos, incluindo CT, HDL, TG, glicose, AST, ALT, creatinina, albumina, ferro foram realizados no Sistema de Química Clínica Dimension® EXL 200 da Siemens, utilizando os cartuchos de reagentes Flex® e o LDL foi calculado pela equação de Friedwald ($LDL = CT - (HDL + TG/5)$).

A insulina foi determinada por ensaio imunológico de micropartículas de quimiluminescência (CMIA, ARCHITECT; Abbott Laboratory, Abbott Park, IL), o cálculo do HOMA-IR foi realizado utilizando a fórmula ($\text{insulina mUI/L} \times \text{glicemia mmol/L} / 22,5$) para avaliar a RI dos participantes, segundo HAFFNER et al. (1996).

Os níveis séricos de PCRus foram determinados por ensaio turbidimétrico (C8000, Abbott, Architect Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EUA). Os níveis séricos de ferritina foram mensurados e analisados no Alinity analyzer da Abbott (utilizando o Alinity i Ferritin Reagent). Além disso, os parâmetros hematológicos, incluindo leucócitos, plaquetas, VHS foram realizados em um

1 analisador (Yumizen H1500 Horiba). Todas as análises seguiram as recomendações
2 dos fabricantes para garantir a precisão e a consistência dos resultados.

3 4.5 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO

4 4.5.1 Capacidade antioxidante total plasmática (TRAP)

5 A TRAP foi avaliada por meio da técnica de quimiluminescência
6 (QL), adaptada do método descrito por Repetto et al. (1996). Essa metodologia
7 permite a detecção de antioxidantes hidro e lipossolúveis presentes no plasma. O
8 ensaio foi realizado adicionando-se ao meio de reação (1,8 mL de tampão glicina 0,1
9 M, pH 8,6) 100 µL de luminol em solução aquosa 200 µM, 5 µL de soro diluído 50%
10 em tampão glicina e 100 µL de solução aquosa de 2,2' azo-bis (2-amidinopropano)
11 200 mM, que reage com os radicais livres gerados durante a oxidação de lipídeos e
12 proteínas, produzindo quimiluminescência. A reação é inibida pela ação de enzimas
13 antioxidantes, como a SOD, a CAT e análogos da vitamina E. A adição do plasma ao
14 meio de reação reduz a quimiluminescência, e o tempo necessário para a
15 recuperação dos níveis iniciais de quimiluminescência é proporcional à TRAP. Para
16 quantificar a TRAP, o sistema foi calibrado utilizando um análogo de vitamina E
17 chamado Trolox. O tempo de indução após a adição de concentrações conhecidas
18 de Trolox e plasma permite obter valores de TRAP em equivalentes de Trolox. Os
19 resultados foram expressos em micromoles de Trolox. Esse experimento 40 foi
20 conduzido em uma leitora Victor® - Perkin Elmer, utilizando um modo de contagem
21 não coincidente por 30 minutos, com uma faixa de resposta entre 300 e 620 nM.

22 4.5.2 Determinação dos produtos avançados de oxidação proteica (AOPP)

23 As concentrações plasmáticas de AOPP foram determinadas
24 utilizando o método de colorimetria semiautomatizado descrito por Hanasand et al.
25 (2012). Neste método, o reagente é preparado com iodeto de potássio (KI) a 1,16 M
26 em água deionizada e ácido acético para análise. As amostras de soro são diluídas
27 1:5 com uma solução de PBS. Em seguida, uma curva de calibração é construída
28 utilizando padrões com concentrações de 6.25, 12.5, 25, 50 e 100 µmol, conhecidas
29 de AOPP. Após a adição dos reagentes e amostras, a leitura foi feita em uma leitora

de microplacas, modelo EnSpire da marca Perkin Elmer®, no comprimento de onda de 340 nm. As concentrações de AOPP foram expressas em micromoles por litro ($\mu\text{mol/L}$) de equivalentes de cloramina.

4.5.3 Determinação de metabólitos de óxido nítrico (NOx)

A quantificação dos subprodutos de NOx no soro foi realizada através da determinação da concentração de nitritos. O NO é uma molécula instável que se degrada rapidamente em nitratos e nitritos no soro. Para quantificar o NO, foi utilizado um método baseado na redução de nitratos a nitritos. Essa reação ocorre entre o nitrato na amostra e um sistema de reagentes cádmio-cobre, seguido por uma etapa de diazotação e detecção colorimétrica do azocomposto formado com o reagente de Griess. A concentração de NOx foi medida em uma leitora de microplaca da Perkin Elmer® a 540 nm e expressa em μM . O método de detecção de nitritos utilizado foi 39 considerado confiável e sensível para avaliar os níveis de NO, fornecendo informações relevantes sobre a produção de NO em diferentes contextos fisiológicos e patológicos. Esse método foi baseado em pesquisas anteriores descritas por Navarro-Gonzálvez, García-Benayas e Arenas (1998) e Panis et al. (2011).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada no *software* IBM SPSS Windows®, versão 25. A análise dos dados foi feita pelos testes de Shapiro-Wilk e Levene, para avaliação da distribuição dos dados e homogeneidade, respectivamente. A análise de tabelas de contingência (teste χ^2) foi empregada para avaliar as associações entre variáveis categóricas, enquanto a análise de variância (ANOVA) foi empregada para avaliar diferenças em variáveis contínuas entre os grupos de tratamento. Análise entre os 3 grupos (eutrófico, sobrepeso e obesidade) classificados de acordo com o IMC, foi realizado o teste One-Way Anova. A correlação das variâncias foi realizada pelo teste de Correlação de Pearson. O valor de $p < 0,05$ foi utilizado para significância estatística.

1 **5 RESULTADOS**

2 Os resultados desta dissertação estão apresentados em um artigo
3 científico intitulado: "Obesity influences the worsening of metabolic parameters in
4 ulcerative colitis patients".

1 Obesity influences the worsening of metabolic parameters in
2 ulcerative colitis patients.

3 Juliana Emilia Monteiro Bueno^a; Allexya Soares de Carvalho^a, Bruno Moraes de Oliveira^a;
4 Andressa Keiko Matsumoto^b; Andrea Name Colado Simão^b; Danielle Venturini^a.

^aPostgraduate Program in Clinical and Laboratory Pathophysiology, State University of Londrina, Brazil.

^bClinical Analysis Laboratory, State University of Londrina, Brazil.

Corresponding author: Juliana Emilia Monteiro Bueno

Address: Avenida Robert Koch, 60.

Telephone: (43) 99964-5695

Email: juliana.monteiro@uel.br

5 ABSTRACT

6
7 **INTRODUCTION:** Ulcerative colitis (UC) is an inflammatory bowel disease characterized
8 by inflammation of the mucosa, affecting the colon and rectum. Due to changes in lifestyle
9 and diet, the incidence of the disease has been increasing globally. Consequently, nutritional
10 status may be associated with alterations in inflammatory, metabolic, and oxidative stress
11 factors in patients with UC. **OBJECTIVE:** To investigate the association between metabolic,
12 inflammatory, and oxidative stress parameters based on the Body Mass Index (BMI) of
13 patients with UC. **SUBJECTS AND METHODS:** A cross-sectional study was conducted
14 with 86 patients with UC, of both sexes, aged between 19 and 81 years, attending the
15 Gastroenterology Outpatient Clinic of the University Hospital of Londrina and categorized in
16 three groups according to BMI due to the World Health Organization (WHO) criteria, such as:
17 normal weight (N= 32), overweight (N= 38) and obese (N=16). Oxidative stress markers were
18 determined: total plasma antioxidant capacity (TRAP), nitric oxide (NO), and advanced
19 oxidation protein products (AOPP). For inflammatory, hematologic and metabolic markers,
20 the following were analyzed: C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR),
21 hemoglobin, leukocytes, platelets, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-
22 density lipoprotein (HDL), and triglycerides, transaminases (AST and ALT), creatinine,
23 albumin, iron glucose, insulin, HOMA-IR, and ferritin levels. **RESULTS:** Significant
24 differences were observed between the groups regarding abdominal circumference (AC),
25 metabolic syndrome and ethnicity ($p<0.05$). Glucose levels were significantly higher in the
26 obese group compared to the eutrophic group but is not in overweight group. Insulin, HOMA,
27 and ferritin levels are higher among overweight and obese compared to eutrophic patients
28 ($p<0.05$). No significant differences were found in the values of total cholesterol, LDL, HDL,
29 triglycerides, AST and ALT, creatinine, albumin, and iron between the groups. There were no
30 significant differences between the eutrophic, overweight, and obese groups with UC in terms
31 of hematological parameters, hs-CRP, ESR, and oxidative and nitrosative stress biomarkers.

Significant positive correlations were found between AOPP levels and total cholesterol, LDL, and HOMA-IR, while NOx was correlated with triglycerides and hemoglobin. There were also correlations between TRAP concentrations and hemoglobin, platelets, calcium and albumin levels. **CONCLUSION:** This study suggests that obesity may influence metabolic specially glucose profile, but not the lipid profile function in UC patients. It highlights the complexity of the relationship between weight and UC biomarkers, which is influenced by various factors. Further research is necessary to gain a deeper understanding of this association.

Keywords: Ulcerative colitis; Oxidative stress; Nitric oxide; Body mass index; Inflammation

INTRODUCTION

The inflammatory bowel diseases (IBD) have two common forms: UC and Crohn's disease (CD) (1). Ulcerative colitis (UC) affects only the colon, it is characterized by relapsing and remitting mucosal inflammation, beginning in the rectum and extending to proximal segments of the colon (2,3).

UC exhibit increasing incidence and prevalence worldwide, particularly in recently industrialized regions, due to lifestyle changes and dietary patterns (4). The pathogenesis of UC includes genetic susceptibility, intestinal microbiota, environmental factors, and immune responses, among which the intestinal microbiota. These factors increase the susceptibility of developing UC, and disease onset is triggered by events that perturb the mucosal barrier, alter the healthy balance of the gut microbiota, and abnormally stimulate gut immune responses (5,6).

Nutritional aspects in UC have been demonstrated to be particularly pertinent, as they potentially influence disease activity and, consequently, its morbidity (7). In longitudinal analysis, obese patients were more likely to have active disease upon follow-up compared to patients with a normal body mass index (BMI), each 1 kg/m² increase in BMI was associated with a 5% higher likelihood of having active UC (8). BMI is a measurement based on height and weight of individuals, allows the classification of individuals into categories such as obese or overweight. With this classification, we can evaluate risk for hypertension, diabetes, cancer, hypercholesterolemia, and other chronic diseases (9).

Obesity is also recognized as a significant contributing factor to increased oxidative stress (OS) and inflammation in patients with UC. The pro-inflammatory pathogenic mechanisms and dysbiotic intestinal microbiota associated with obesity are both precursors and promoters of many chronic diseases (10).

In UC, OS plays a significant role in the initiation and progression of the disease. OS may significantly contribute to its etiology, with reactive oxygen species (ROS) being

1 responsible for cell death through the oxidation of DNA, proteins, lipids, and nearly any other
2 cellular constituent (11). During mucosal inflammation, intestinal epithelial cells, neutrophils,
3 and macrophages produce antioxidant enzymes and nitric oxide (NO) in response to
4 inflammatory cytokines. Consequently, there is an increase in the production of ROS, which
5 raises epithelial permeability, leading to disruption of the intestinal barrier (12).

6 The EO biomarkers are important tools for assessing the biological redox status,
7 current state, disease progression, and beneficial effects of antioxidants in humans (13).
8 Among the EO and inflammatory biomarkers, prominent ones include advanced oxidation
9 protein products (AOPP), nitric oxide (NO), total antioxidant capacity (TRAP), C-reactive
10 protein (CRP), and ferritin. Monitoring these biomarkers can be a highly beneficial approach
11 to assessing oxidative stress and metabolic disorders, developing strategies to interrupt the
12 inflammation cycle observed in UC patients. Considering all these factors, the aim of this
13 study was comparing metabolic, inflammatory parameters and oxidative stress among
14 individuals with UC according to body mass index (BMI).

15 16 **SUBJECTS AND METHODS**

17
18 A cross-sectional study was conducted with 86 patients seen at the Gastroenterology
19 Outpatient Clinic of the University Hospital, State University of Londrina. Inclusion criteria
20 were age over 18 years and a diagnosis of UC. and categorized according to BMI due to the
21 World Health Organization (WHO) criteria, such as: normal weight (BMI 18.5–24.9 kg/m²),
22 overweight (BMI 25.0–29.9 kg/m²) and obese (BMI above 30.0 kg/m²).

23 The diagnosis of UC was made based on clinical evaluation and a combination of
24 endoscopic, histological, and biochemical investigations as proposed by the third European
25 evidence-based consensus on the diagnosis and management of UC (14). Exclusion criteria
26 included the following factors: the presence of other autoimmune diseases, cardiovascular
27 diseases, chronic kidney disease, chronic liver disease, neoplasms, and acute or chronic
28 infectious diseases. Clinical histories and examinations were used to collect
29 sociodemographic data such as gender, age, ethnicity, smoking status, presence of
30 hypertension, diabetes, and medication use. The protocol was approved by the Institutional
31 Research Ethics Committees of the University of Londrina, Paraná, Brazil (CAAE.
32 06405812.1.0000.5231), and all the individuals invited were informed in detail about the
33 research and gave written informed consent.

Biochemical measurements

Biochemical and inflammatory parameters were performed including for total cholesterol (TC), HDL cholesterol, triacylglycerol, creatinine, glucose, ferritin, AST, ALT, iron, and albumin (performed at Siemens Dimension. EXL 200 Clinical Chemistry System, using Flexreagent cartridges), LDL concentrations were expressed in mg/dL and calculated (15): $\text{LDL-C} = \text{Total Cholesterol} - (\text{HDL-C} + \text{Triglycerides}/5)$. Insulin was determined by immunological assay of chemiluminescence microparticles (CMIA, ARCHITECT; Abbott Laboratory, Abbott Park, IL), HOMA-IR was also calculated using the formula ($\text{insulin mUI/L} \times \text{glycemia mmol/L}/22.5$) to assess participants' IR, according to Haffner et al. (1996) (16). High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) serum levels were measured using a turbidimetric assay (C8000, ABBOTT, Architect Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Serum ferritin (analyzed in Abbott's Alinity i Analyzer using Alinity i Ferritin Reagent). In addition, hematological parameters including leukocytes, platelets, ESR (Were analyzed in Horiba's Yumizen H1500 analyzer). All analyses followed manufacturers' recommendations to ensure accuracy and consistency of results.

Anthropometric measurements

The patients were assessed in the morning, dressed in lightweight clothing and barefoot. Measurements included weight (kg) and height (m). From these data, the Body Mass Index (BMI) was calculated as $\text{weight}/\text{height}^2$ and categorized based on the World Health Organization's (17) obesity classes: normal weight (BMI 18.5–24.9 kg/m²), overweight (BMI 25.0–29.9 kg/m²), and obese (BMI above 30.0 kg/m²). Abdominal circumference (AC) was measured using a simple tape measure, measuring the circumference from the midpoint between the last rib and the iliac crest, with individuals maintaining elevated arms and a vertical position during this measurement.

Oxidative and Nitrosative Stress Biomarkers

TRAP was assessed using the chemiluminescence (QL) technique, adapted from the method described by Repetto et al. (1996) (18). Plasma concentrations of AOPP were determined using the semi-automated colorimetry method described by Hanasand et al. (2012) (19). Quantification of nitric oxide metabolites (NOx) in plasma was carried out by

determining the concentration of nitrites, this method was based on previous research described by Navarro-González, García-Benayas and Arenas (1998) and Panis et al. (2011) (20, 21).

Statistical analyses

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Windows version 25. The data was conducted using the Shapiro-Wilk and Levene tests to assess data distribution and homogeneity, respectively. Contingency table analysis (χ^2 test) was employed to evaluate associations between categorical variables, while analysis of variance (ANOVA) was used to assess differences in continuous variables among treatment groups. For analysis among the 3 groups (normal weight, overweight, and obesity) classified according to Body Mass Index (BMI), the One-Way Anova test was performed. Variance correlation was conducted using the Pearson Correlation test. A significance level of $p < 0.05$ was used for statistical significance.

RESULTS

No differences were observed in values among the normal weight, overweight, and obese groups of UC patients regarding age, sex, smoking, alcohol consumption, and the presence of comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus (DM) and dyslipidemia, ($p > 0.05$). Regarding ethnicity, there was a difference between the groups ($p = 0.033$), showed that most individuals are caucasian and with normal weight and overweight.

As expected, the overweight and obese had higher body mass index (BMI) values ($p = 0.001$), as well as abdominal circumference (AC) ($p = 0.001$) than normal weight. And the metabolic syndrome (MS), showed up in normal weight, overweight, and obese group of UC patients ($p = 0.016$). The other parameters from Table 1 showed no difference between the groups.

Table 1. Analysis of clinical and anthropometric data among normal weight, overweight, and obese patients with UC.

Variables	Normal weight (n=32)	Overweight (n=38)	Obese (n=16)	F/ χ^2	df	P
Age (years)	43,65±2,49	46,97±2,04	46,19±3,70	0,367	2	0,246

Sex (Female/Male)	24/8	23/15	12/4	2,063	1/86	0,357
Ethnicity (C/nc)	27/5	21/17	11/5	6,835	1/86	0,033
Smoker (Y/N)	1/30	1/37	1/15	0,446	1/86	0,800
Alcohol consumer (Y/N)	3/28	7/31	3/13	1,189	1/86	0,552
Hypertension (Y/N)	3/29	6/32	5/11	3,757	1/86	0,153
Diabetes mellitus (Y/N)	3/29	3/35	2/14	0,283	1/86	0,868
Dyslipidemia (Y/N)	3/29	3/35	2/14	0,283	1/86	0,868
BMI (kg/m ²)	21,41±0,44	27,30±0,20	33,10±0,74	169,785	2	0,001
AC (cm)	79,94±1,59	93,46±1,07	105,88±2,13	61,274	2	0,001
Metabolic syndrome (Y/N)	3/29	11/27	7/8	8,300	1/86	0,016
Use of antihypertensive (Y/N)	3/29	7/31	5/11	3,590	1/86	0,166
Use of hypoglycemic (Y/N)	2/30	1/37	2/14	2,020	1/86	0,364
Use of hypolipidemic (Y/N)	3/29	4/34	2/14	0,111	1/86	0,946
Use of antidepressant (Y/N)	4/28	9/29	4/12	1,709	1/86	0,425
Use of amino salicylate (Y/N)	29/3	35/3	12/3	1,744	1/86	0,418
Use of mesalamine or Sulfasalazine (Y/N)	5/24	4/31	3/9	1,312	1/86	0,519
Use of azathioprine (Y/N)	10/22	13/25	6/10	0,194	1/86	0,908
Use of immunosuppressants (Y/N)	0/10	0/13	1/5	3,970	1/86	0,137
Use of corticosteroids (Y/N)	4/28	9/29	1/15	3,045	1/86	0,218
Use of Anti-TNF (Y/N)	5/27	6/32	5/11	2,076	1/86	0,354

1 All results are presented as mean or frequency. $p < 0.05$. C/nC: Caucasian/non-Caucasian; Y/N: Yes or
2 Not; BMI: Body Mass Index; AC: Abdominal Circumference; TNF: Tumor Necrosis Factor. F:
3 ANOVA test; X2: Chi-square; df: degrees of freedom; P: p-value.

5 In Table 2, glucose levels were significantly higher in the obese group compared to
6 the normal weight group ($p = 0,028$), whereas insulin ($p = 0,001$) and HOMA-IR ($p = 0,006$)
7 were significantly higher in the obese group when compared to the normal weight and

overweight groups, among normal weight patients compared to overweight and normal weight patients compared to obese. No significant differences were found in the values of total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglycerides, transaminases (AST and ALT), creatinine, albumin, and iron ($p>0.05$) among the groups.

Table 2. Analysis of metabolic parameters among eutrophic, overweight, and obese patients with UC.

Variable	Normal weight ^A	Overweight ^B	Obese ^C	F	df	P
CT (mg/dL)	187,14±7,18	212,33±9,72	180,36±9,27	2,330	2	0,104
HDL-c (mg/dL)	57,10±2,48	50,79±3,43	47,64±4,21	2,170	2	0,121
LDL-c (mg/dL)	112,52±5,58	137,67±8,88	112,27±7,64	1,855	2	0,163
TGL (mg/dL)	87,95±11,69	111,88±11,66	97,36±11,18	1,276	2	0,285
Glucose*(mg/dL)	86,19±1,66 ^C	86,33±1,93	96,09±4,77 ^A	3,759	2	0,028
Insulin* (mU/L)*	6,05±0,59 ^{B,C}	8,75±0,59 ^A	12,09±1,87 ^A	9,714	2	0,001
HOMA-IR*	1,32±0,13 ^{B,C}	1,93±0,15 ^A	2,88±0,43 ^A	5,533	2	0,006
AST* (U/L)	20,76±3,52	20,88±1,46	23,91±3,43	0,879	2	0,419
ALT* (U/L)	25,24±2,07	30,33±2,52	36,00±7,47	2,005	2	0,141
Creatinine* (mg/dL)	0,85±0,05	0,83±0,03	0,82±0,07	0,043	2	0,958
Albumin (mg/dL)	3,90±0,06	3,94±0,04	3,93±0,06	0,206	2	0,814
Iron (µg/dL)	78,67±6,22	100,04±6,17	85,73±8,43	0,814	2	0,446

All results are presented as mean $p<0.05$. *data transformed into LN (natural logarithm). CT Total cholesterol, HDL-c High-density lipoprotein, LDL-c Low-density lipoprotein, TGL Triglycerides; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment – Insulin resistance; AST: Aspartate Aminotransferase; ALT: Alanine Aminotransferase. F: ANOVA test; X2: Chi-square; df: degrees of freedom; P: p-value.

No differences were observed among the values between normal weight, overweight, and obese groups with UC (Table 3) regarding hematological and inflammatory parameters, such as hemoglobin, leukocytes, platelets, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ($p>0.05$). On the other hand, the ferritin shows a difference between normal weight when compared to overweight, and obese groups with UC

(p = 0,009).

Table 3. Analysis of hematological and inflammatory parameters among, normal weight, overweight, and obese patients with UC.

Variables	Normal weight	Overweight	Obese	F	df	P
Hemoglobin (g/dL)	13,68±0,24	13,84±0,22	13,73±0,20	0,524	2	0,770
Leukocytes (/mm ³)	5939,68±337,45	6208,95±296,90	6315,33±460,47	0,263	2	0,769
Platelets (/mm ³)	238,55±12,05	254,05±9,94	253,67±15,58	0,818	2	0,445
ESR* (mm/h)	14,42±1,92	20,18±2,34	25,27±3,99	1,861	2	0,162
hs-CRP* (mg/dL)	3,76±1,55	3,38±0,48	6,91±3,04	2,087	2	0,132
Ferritin* (µg/dL)	62,19±11,88 ^B ,	117,71±20,39 ^A	131,27±30,55 ^A	4,995	2	0,009

All results are presented as mean. p<0.05. *data transformed into LN (natural logarithm). ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein. F: ANOVA test; df: degrees of freedom; P: p-value.

For the biomarkers of oxidative and nitrosative stress, AOPP, NOx and TRAP the groups did not differ significantly (p>0.05) (Table 4). In Table 5, there was a significant and positive correlation between hemoglobin levels and NOx concentrations (r = 0.101, p<0.05) and TRAP (r = 0.209, p<0.05), as well as with platelets and TRAP (r = 0.165, p<0.05). Regarding AOPP, it was correlated with total cholesterol levels (r = 0.266, p<0.05), LDL (r = 0.394, p<0.05), and HOMA-IR (r = 0.229, p <0.05). NOx content was correlated with triglycerides (r = 0.284, p<0.05). There was a correlation between TRAP concentrations and calcium levels (r = 0.272, p<0.05) and albumin (r = 0.232, p <0.05) (Table 6).

Table 4. Analysis of oxidative stress biomarkers among eutrophic, overweight, and obese patients with UC.

Variables	Normal weight	Overweight	Obese	F	df	P
AOPP (µmol/L)*	176,52±19,73	180,05±16,11	165,31±21,82	0,218	2	0,805
NOx (µmol/L)*	5,14±0,32	6,36±0,81	5,29±0,52	1,058	2	0,352

TRAP (μmol trolox)	836,48±43,00	865,58±29,47	834,44±54,78	0,232	2	0,749
--------------------	--------------	--------------	--------------	-------	---	-------

All results are presented as mean. $p < 0.05$. *data transformed into LN (natural logarithm). AOPP: advanced oxidation protein products; NOx: Nitric oxide; TRAP: Plasma total reactive antioxidant potential. F: ANOVA test; df: degrees of freedom; P: p-value.

Table 5. Pearson's correlation coefficient between oxidative stress biomarkers correlated with hematological and inflammatory parameters.

	AOPP	Nox	TRAP
Hemoglobin (g/dL)	0,093	0,101*	0,209*
Leukocytes (/mm ³)	-0,111	0,066	-0,064
Platelets (/mm ³)	0,036	-0,002	0,165*
ESR* (mm/h)	0,085	0,006	0,072
hs-CRP* (mg/dL)	-0,081	-0,030	0,129
Ferritin* (μg/dL)	0,048	-0,077	-0,033

Data presented as R value. *P < 0.05. AOPP: advanced oxidation protein products; NOx: Nitric oxide; TRAP: Plasma total reactive antioxidant potential. ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein.

Table 6. Pearson's correlation coefficient between oxidative stress biomarkers correlated with metabolic parameters.

	AOPP	NOx	TRAP
CT (mg/dL)	0,266*	0,064	0,074
HDL-c (mg/dL)	0,139	0,160	0,120
LDL-c (mg/dL)	0,394*	0,081	0,132
TGL (mg/dL)	0,170	0,284*	0,150
Glucose*(mg/dL)	0,028	0,121	0,121
Insulin* (mU/L)*	0,118	0,208	0,057
HOMA-IR*	0,229*	0,063	0,024

AST* (U/L)	-0,122	-0,010	-0,168
ALT* (U/L)	0,007	0,136	-0,040
Creatinine* (mg/dL)	-0,059	-0,125	0,013
Calcium (mg/dL)	0,173	0,120	0,272*
Albumin (mg/dL)	0,108	0,088	0,232*
Iron (µg/dL)	0,001	0,036	0,055

Data presented as R value. *P <0.05. AOPP: advanced oxidation protein products; NOx: Nitric oxide; TRAP: Plasma total reactive antioxidant potential. CT Total cholesterol, HDL-c High-density lipoprotein, LDL-c Low-density lipoprotein, TGL Triglycerides; Homa (IR) Homeostatic Model Assessment – Insulin resistance; AST: Aspartate Aminotransferase; ALT: Alanine Aminotransferase.

DISCUSSION

The main find of the present study was that obese group exhibited higher levels of glucose, insulin, and HOMA-IR compared to the normal weight group and overweight group, suggesting a greater risk of obesity in pathophysiology of insulin resistance (IR) and potential metabolic dysfunction. In ethnicity, we found that most individuals are caucasian and with normal weigh. Victoria, Sassaki and Nunes (2009) (22) conducted a study with IBD patients in the southeast of São Paulo and found a predominance of white individuals (91.07%) compared to black and Asian individuals. They attributed these differences to regional variations in Brazil, particularly between the South and Southeast, which are due to the processes of miscegenation and colonization in the country.

As expected, abdominal circumference (AC), metabolic syndrome (MS), and HOMA-IR increased together with BMI. Once initiated, inflammation may exacerbate IR (23). Therefore, low-grade inflammation caused by obesity is emerging as a potential factor leading to the development of IR (24). This promotes OS, which not only contributes to dysbiosis and altered intestinal permeability but also promote a state of low-grade inflammation and facilitates diseases such as IBD (11).

According to Yorulmaz et al. (2011) (25) the frequency of MS was higher in patients with UC than in patients with Crohn's disease (CD) and a meta-analysis indicated that MS is

1 associated with an increased risk of colorectal cancer, particularly due to elevated BMI and
2 waist circumference or hyperglycemia (26).

3 Among IR risk factors, obesity and triglycerides were positively correlated with IR
4 indexes in IBD patients. However, most features related to IBD, such as disease patterns,
5 disease activity, and inflammatory markers, were not associated with IR (27). The study by
6 Capristo et al. (1998) (28) is the first to examine the association between glucose metabolism
7 and insulin sensitivity in IBD, no significant difference was observed between IBD patients
8 and control groups regarding glucose metabolism. They presumed to be a consequence of the
9 diseases being in an inactive phase. However, Doğan a study demonstrated that IR is
10 correlates with UC, as evidenced by significantly higher mean HOMA-IR scores in UC
11 patients compared to the control group (29). Even as, inflammation, IR, and carotid intima-
12 media thickness are heightened in patients with IBD (30).

13 Another possibility is that IR, hyperglycemia, and overt diabetes may be a
14 consequence of glucocorticoid (GC) therapy in IBD. GC-induced hyperglycemia results from
15 an increased rate of hepatic gluconeogenesis, inhibition of glucose uptake in adipose tissue, or
16 impairment of insulin action at the receptor and post-receptor level (31). In addition, anti-
17 TNF- α treatment appears to be associated with an increase in body weight, BMI, and other
18 anthropometric parameters based on meta-analysis searches that identified studies involving
19 children and adults with IBD treated with TNF- α inhibitors (32).

20 We didn't find significant differences in metabolic parameters such as lipids,
21 transaminases (ALT and AST), creatinine, albumin, and iron between the groups, indicating
22 that these variables may not be directly influenced by weight status in UC patients. The
23 elevation of liver enzyme levels is believed to reflect hepatic expression of IR, with ALT
24 levels appearing to correlate with the incidence of Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)
25 and MS in a dose-dependent manner (33). There is a higher prevalence of NAFLD among
26 IBD patients compared with the general population (34). However, our study does not show
27 increases in these liver enzymes between the study groups.

28 A study conducted by Biyyani et al. (2010) (35) concluded that patients with IBD
29 exhibit lower total and HDL cholesterol levels, along with higher LDL and triglyceride levels,
30 compared to controls from a database. The researchers noted that these changes are
31 particularly pronounced in individuals with CD when compared to those with UC. These
32 alterations are likely indicative of bile acid and lipid malabsorption. Another study showed
33 that IBD patients have long-term lower HDL and elevated triglyceride levels when compared
34 to healthy controls and an association with increased levels of inflammatory biomarkers

(CRP, ESR, albumin). This is likely explained by the fact that they included median levels of the above biomarkers in the analysis, measured during both disease flare and disease remission (36). Overall, these findings suggest that lipid profiles may be altered in individuals with IBD, especially in CD, but their relationship with inflammatory markers is complex and may vary depending on disease activity. A possible explanation for why our study did not find a statistical difference in lipid parameters is due to the fact that the groups were all patients with UC, differentiating them by BMI. In our study, we did not compare individuals with UC with a control group without UC.

No significant differences were found in hematological parameters among groups with different weight status in UC. Biomarkers are useful attachments to monitor disease activity in UC (37). In our study, most patients were in remission of the disease. (data not shown).

In a cohort of 202 patients with UC (13.4% of whom were obese), Stabroth-Akil et al. (2015) (38) observed a lower prevalence of pancolitis in patients who were obese than in patients of normal BMI (33% versus 61%, respectively). Approximately 33% of the patients with moderate-to-severe UC had significant weight gain after one year of treatment. However, weight gain in these patients was not associated with the risk of major adverse outcomes (39). On the other hand, obesity was associated with an increased risk of readmission and inpatient mortality rate in patients with IBD (40).

The inflammatory parameters, such as ESR values and C-reactive protein levels, did not show statistically significant differences between the groups, however, ferritin exhibited an increase in serum levels in obesity group when compared to other two groups. According to Khan et al. (2016) (41), ferritin was correlated with BMI and CRP in overweight and obese individuals, serving as an indicator of low-grade chronic inflammation rather than iron levels. The increase severity of MS is associated with increasing CRP. Santos et al. (2005) found that central obesity and high blood pressure are the most important determinants of the low-grade chronic inflammation present in MS (42). Furthermore, serum levels of ferritin were associated with the degree of obesity in pre-obese and obese patients of both sexes (43).

We examined biomarkers related to oxidative and nitrosative stress across the different weight categories. The statement indicates that there were no statistically significant differences observed among these biomarkers between the normal weight, overweight, and obese groups with UC. It is relevant to observe that 5-ASA (5-aminosalicylic acid) used in the treatment of UC effectively blocks peroxynitrite-induced DNA damage, scavenges peroxynitrite, and impacts the generation of radicals mediated by peroxynitrite (44),

1 suggesting that hematological changes after 5-ASA therapy may influence free radical
2 generation and pro-inflammatory cytokine content in IBD patients and the severity of UC can
3 be modified therapeutically (45).

4 Yuksel et al. (2017) (46) showed that OS status to be higher in IBD patients
5 compared to a control group, and a strong positive correlation was found between endoscopic
6 activity index (EAI) and OS rates in the UC, leading to the evidence that OS might be an
7 indirect indicator of disease activation. Levels of total radical-trapping antioxidant parameter
8 (TRAP), which evaluates plasma antioxidant capacity as well as parameters of AOPPs in
9 plasma were positively correlated with hemoglobin, platelets, calcium, and albumin. IBD
10 patients, regardless of the disease phenotype, depleted total antioxidant capacity, reflecting to
11 various degrees, clinical and local disease activity as well as the presence of anemia
12 (concentrations of hemoglobin), the most common extraintestinal manifestation of IBD (47).
13 This is because oxidation of albumin, which can be evidenced by AOPP can decrease plasma
14 antioxidant defenses and increase the likelihood of oxidant stress-induced (48). In patients
15 with UC, high serum albumin was significantly positively associated with mucosal healing
16 (49).

17 Previously in our group study, it was demonstrated that overweight subjects with MS
18 (including insulin resistance, arterial hypertension, obesity, and dyslipidemia) had lower
19 TRAP concentrations compared to the control group, suggesting that MS subjects may have a
20 redox imbalance characterized by increased plasma oxidation and reduced antioxidant
21 capacity (50). Nutrition significantly influences the prevention and improve of IBD
22 symptoms, like Hajhashemy et al. (2022) (51) found that higher intake of dietary Ca (calcium)
23 was associated with a lower chance of UC in adults. In addition, inadequate dietary Ca intake
24 was drastically related to higher chance of UC in comparison to sufficient intake.

25 The correlations found between oxidative stress biomarkers (AOPP, NOx) and lipid
26 parameters (total cholesterol, LDL) and HOMA-IR suggest a potential interaction between
27 nutritional status, metabolic function, and oxidative stress. AOPPs are formed during
28 oxidative stress by the action of chloraminated oxidants, mainly hypochlorous acid and
29 chloramines, produced by myeloperoxidase (52). Being the products of oxidative imbalance
30 themselves, AOPPs further participate in the propagation of both oxidative stress and
31 inflammation (53). Studies have demonstrated that serum AOPP levels were significantly
32 increased in UC groups compared with the control group (54, 55). The correlation of AOPPs
33 with cholesterol has been observed (56, 55). Valli et al. (2007) (57) pointed out its nonspecific
34 character and questioned AOPP's correlation with inflammation, suggesting that it may result

1 from inflammation-associated dyslipidemia. In a study with diabetic patients, Piwowar et al.
2 (2007) concluded that AOPP rises progressively with the increase of fat mass assessed by
3 BMI, from normal to obese patients with a BMI higher than 30 (58).

4 Excessive production of NOx can lead to the formation of reactive nitrogen species,
5 contributing to OS, it is generated from the oxidation of the amino acid L-arginine by a family
6 of enzymes called the nitric oxide synthases (NOS) (59). Keshavarzian et al. (2003) (60)
7 showed that NOx levels were elevated in all patients with active IBD or specific colitis.
8 Levels of NOx were substantially higher in active IBD than in inactive IBD. However, these
9 levels were correlated significantly with the IBD severity score. Avdagić et al (2013) (61)
10 verify NOx level was significantly higher in IBD patients compared to the control group, and
11 NOx was higher in UC patients compared to CD patients. According to Stavely et al. (2023)
12 (62) oxidative stress was a critical player in the pathophysiology of gastrointestinal (GI)
13 disorders, with a focus on its role in enteric nervous system (ENS) injury and dysfunction.
14 There is also evidence that OS can precede the onset of the immune response and may
15 contribute to the pathogenesis of chronic intestinal inflammation (63).

16 The present study has some limitations. Firstly, the most of patients into remission
17 phases. Secondly, we lacked a control group to compare with healthy parameters. Finally, this
18 is a cross-sectional study, so we cannot establish causal relationships. However, our study
19 shows that weight status, particularly obesity, may influence metabolic function in UC
20 patients, more specifically in the glycemic profile.

22 CONCLUSION

24 Our study suggests that weight status, particularly obesity, may indeed have an impact
25 on metabolic function. We did not observe any differences in OS parameters among the
26 groups studied, which were divided by BMI. This suggests that UC alone is responsible for
27 OS, regardless of BMI. However, the group of obese patients exhibited significant metabolic
28 alterations compared to the other groups, highlighting the role of obesity in the worsening of
29 metabolic status. This deterioration was particularly evident in this study by the higher levels
30 of glucose, insulin, HOMA-IR, and ferritin.

31 REFERENCES

32 (1). Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology.
33 Lancet. 2007 May;369(9573):1627-1640

- (2). Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med (Lond)*. 2021 Mar;21(2):135-13.
- (3). Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
- (4). Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Dec;49(4):643-654.
- (5). Zhang Y, Si X, Yang L, Wang H, Sun Y, Liu N. Association between intestinal microbiota and inflammatory bowel disease. *Animal Model Exp Med*. 2022;5(4):311-322. doi:10.1002/ame2.12255
- (6). Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-294. Published 2020 Apr 24. doi:10.12688/f1000research.20805.1
- (7). Balestrieri P, et al. Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases. *Nutrients*. 2020;12(2):372. DOI: 10.3390/nu12020372.
- (8). Jain A, et al. Impact of obesity on disease activity and Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):630-639. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000197
- (9). Khanna D, et al. Body Mass Index (BMI): A Screening Tool Analysis. *Cureus*. 2022;14(2):e22119. DOI:10.7759/cureus.22119
- (10). Szilagyi A. Relationship(s) between obesity and inflammatory bowel diseases: possible intertwined pathogenic mechanisms. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(2):139-152. doi:10.1007/s12328-019-01037-y
- (11). Patlevič P, et al. Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases. *Integr Med Res*. 2016;5(4):250-258. DOI: 10.1016/j.imr.2016.07.004.
- (12). Tian T, Wang Z, Zhang J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4535194. DOI: 10.1155/2017/4535194.
- (13). Marrocco I, Altieri F, Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:6501046. DOI: 10.1155/2017/6501046.
- (14). 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. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-670. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
- (15). Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-

- density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. 1972;18(6):499–502
- (16). Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol.* 2003;92(4 A):18–26
- (17). World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Tech Rep Ser 894. 2000;
- (18). Repetto M, Reides C, Gomez Carretero ML, Costa M, Griemberg G, Llesuy S. Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta.* 1996;255(2):107–
- (19). Hanasand M, et al. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta.* 2012;413:901-906.
- (20). Navarro-González JA, García-Benayas C, Arenas J. Semiautomated Measurement of Nitrate in Biological Fluids. *Clin Chem.* 1998;44:679-681.
- (21). Panis C, et al. Trypanosoma cruzi: Effects of the absence of 5-lipoxygenase (5-LO)-derived leukotrienes on levels of cytokines, nitric oxide and iNOS expression in cardiac tissue in the acute phase of infection in mice. *Exp Parasitol.* 2011;127:58-65.
- (22). Victoria CR, Sassak LY, Nunes HRDC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009;46:20-
- (23). Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1549-1564.
- (24). Winer DA, Luck H, Tsai S, Winer S. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance. *Cell Metab.* 2016 Mar 8;23(3):413-26.
- (25). Yorulmaz E, Adali G, Yorulmaz H, et al. Metabolic Syndrome Frequency in Inflammatory Bowel Diseases. *Saudi J Gastroenterol.* 2011 Nov-Dec;17(6):376-382. doi: 10.4103/1319-3767.87177.
- (26). Shen X, Wang Y, Zhao R, et al. Metabolic syndrome and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(11):2215-2225. doi:10.1007/s00384-021-03974-y
- (27). Carrillo-Palau M, Hernández-Camba A, Hernández Alvarez-Buylla N, et al. Insulin Resistance Is Not Increased in Inflammatory Bowel Disease Patients but Is Related to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med.* 2021;10(14): 3062.
- (28). Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gasbarrini G. Glucose metabolism and insulin sensitivity in inactive inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999: 209-217.
- (29). Doğan AN, Kahraman R, Akar T. Evaluation of insulin resistance and beta cell activity in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Jun;26(11):3989-3994. doi: 10.26355/eurrev_202206_28969. PMID: 35731070.

- (30). Huseyin K, Fatih S, Ipekci, HI; Temel, Tuncerc; Kebapcilar, Leventb. Increased pulse wave velocity and relationship with inflammation, insulin, and insulin resistance in inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 26(7):p 725-732, July 2014.
- (31). van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009 Feb;39(2):81-93
- (32). Mazhar F, Battini V, Pozzi M, et al. Changes in Anthropometric Parameters After Anti-TNF α Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *BioDrugs.* 2020;34(5):649-668.
- (33). Oh HJ, Kim TH, Sohn YW, Kim YS, Oh YR, Cho EY, et al. Association of serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase levels within the reference range with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol.* 2011;17(1):27–36.
- (34). Lin A, Roth H, Anyane-Yeboa A, Rubin DT, Paul S. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(6):947-955.
- (35). Sappati Biyyani RS, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Lipidol.* 2010;4:478–482.
- (36). Koutroumpakis E, Ramos-Rivers C, Regueiro M, et al. Association Between Long-Term Lipid Profiles and Disease Severity in a Large Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61:865–871.
- (37). Walsh A, Bryant R, Travis S. Current best practice for disease activity assessment in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(10):567-579.
- (38). Stabroth-Akil D, et al. The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(2):237-242. doi:10.1007/s00384-014-2051-3.
- (39). Yoon H, Park YS, Shin JE, et al. Clinical importance of weight gain and associated factors in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results from the MOSAIK cohort in Korea. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):405.
- (40). Wang Y, Liu L, Han J, Fan X, Guo Q, Wu Z. Evaluating the Impact of Obesity and Different Metabolic Statuses on the Prognosis of Hospitalized Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study. *Obes Facts.* 2023;16(5):475-483.
- (41). Khan A, Khan WM, Ayub M, Humayun M, Haroon M. Ferritin Is a Marker of Inflammation rather than Iron Deficiency in Overweight and Obese People. *J Obes.* 2016;2016:1937320. DOI: 10.1155/2016/1937320.
- (42). Santos AC, Lopes C, Guimarães JT, Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*

2005;29:1452–1456.

(43). Özbey Z, Sönmez CI, Ayhan Başer D. The relationship between the level of serum ferritin and metabolic parameters in obese patients. *Acta Med Medit.* 2020;36:217.

(44). Graham PM, Li JZ, Dou X, Zhu H, Misra HP, Jia Z, Li Y. Protection against peroxynitrite-induced DNA damage by mesalamine: implications for anti-inflammation and anti-cancer activity. *Mol Cell Biochem.* 2013;378:291–298.

(45). Piechota-Polanczyk A, Fichna J. Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2014;387(7):605-620.

(46). Yuksel M, Ates I, Kaplan M, et al. Is Oxidative Stress Associated with Activation and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease? *J Med Biochem.* 2017;36(4):341-348.

(47). Neubauer K, Kempinski R, Matusiewicz M, et al. Nonenzymatic Serum Antioxidant Capacity in IBD and Its Association with the Severity of Bowel Inflammation and Corticosteroids Treatment. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(4):88.

(48). Himmelfarb J, McMonagle E. Albumin is the major plasma protein target of oxidant stress in uremia. *Kidney international.* 2001 Jul 1;60(1):358-63.

(49). Yagi S, Furukawa S, Shiraishi K, et al. Effect of disease duration on the association between serum albumin and mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021;8(1):e000662. doi:10.1136/bmjgast-2021-00066

(50). Venturini D, Simão AN, Sripes NA, et al. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(12):2361-2366. doi:10.1038/oby.2012.130

(51). Hajhashemy Z, Saneei P, Keshteli AH, et al. A population based case-control study of association between dietary calcium intake and ulcerative colitis in adults. *Sci Rep.* 2022;12:7913.

(52). Cao W, Hou FF, Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease. *Kidney Int Suppl (2011).* 2014;4(1):102-106. DOI: 10.1038/kisup.2014.19.

(53). Peng KF, Wu XF, Zhao HW, Sun Y. Advanced oxidation protein products induce monocyte chemoattractant protein-1 expression via p38 mitogen-activated protein kinase activation in rat vascular smooth muscle cells. *Chin Med J (Engl)* 2006;119:1088–1093

(54). Alagozlu H, Gorgul A, Bilgihan A, Tuncer C, Unal S. Increased plasma levels of advanced oxidation protein products (AOPP) as a marker for oxidative stress in patients with active ulcerative colitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(1):80-85. doi:10.1016/j.clinre.2012.03.034

(55). Krzystek-Korpacka M., Neubauer K., Berdowska I., Boehm D., Zielinski B., Petryszyn P., Terlecki G., Paradowski L., Gamian A. Formação aprimorada de produtos de proteína de oxidação avançada em IBD. *Inflamar. Doença intestinal.* 2008; 14 :794–802. doi: 10.1002/ibd.20383

- (56). Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106(17):2212-2217. doi:10.1161/01.cir.0000035250.66458.67
- (57). Valli A, Suliman ME, Meert N, et al. Overestimation of advanced oxidation protein products in uremic plasma due to presence of triglycerides and other endogenous factors. *Clin Chim Acta*. 2007;379(1-2):87-94. doi:10.1016/j.cca.2006.12.026
- (58). Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Aug;77(2):188-192.
- (59). Soufli I, Toumi R, Rafa H, Touil-Boukoffa C. Overview of cytokines and nitric oxide involvement in immuno-pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(3):353-360. doi:10.4292/wjgpt.v7.i3.353
- (60). Keshavarzian A, Banan A, Farhadi A, et al. Increases in free radicals and cytoskeletal protein oxidation and nitration in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52(5):720-728. doi:10.1136/gut.52.5.720
- (61). Avdagić N, Zaćiragić A, Babić N, et al. Nitric oxide as a potential biomarker in inflammatory bowel disease. *Bosn J Basic Med Sci*. 2013;13(1):5-9. doi:10.17305/bjbmms.2013.2402.
- (62). Stavely R, Ott LC, Sahakian L, Rashidi N, Sakkal S, Nurgali K. Oxidative Stress and Neural Dysfunction in Gastrointestinal Diseases: Can Stem Cells Offer a Solution?. *Stem Cells Translational Medicine*. 2023; 12(12), 801-810.
- (63). Rezaie A, Parker RD, Abdollahi M. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause?. *Dig Dis Sci*. 2007;52(9):2015-2021. doi:10.1007/s10620-006-9622-2

1 **6 CONCLUSÃO**

2 Conclui-se, portanto, que não foram observadas diferenças nos
3 valores entre os grupos de pacientes com RCU de acordo com IMC em relação aos
4 parâmetros clínicos como idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool, presença de
5 comorbidades e uso de medicamentos.

6 Em relação aos parâmetros antropométricos foram observadas
7 diferenças entre os grupos em relação ao aumento da CA e presença de SM. Entre
8 os parâmetros metabólicos os níveis de glicose foram mais altos no grupo obeso em
9 comparação com o grupo de peso normal, assim como a insulina e HOMA-IR.

10 Não foram encontradas diferenças nos valores de CT, LDL, HDL,
11 triglicerídeos, transaminases (AST e ALT), creatinina, albumina e ferro entre os
12 grupos.

13 Não foram encontradas diferenças entre os grupos de pacientes com
14 RCU em relação aos parâmetros hematológicos, como hemoglobina, leucócitos,
15 plaquetas, VHS e PCR-us.

16 Entre os parâmetros inflamatórios a ferritina os níveis séricos de
17 ferritina foram significativamente maiores no grupo com obesidade quando
18 comparado aos demais grupos

19 Para os biomarcadores de EO, não foram encontradas diferenças
20 entre os grupos de acordo com IMC. Houve uma correlação significativa e positiva
21 entre os níveis de hemoglobina e as concentrações de NOx e TRAP, bem como com
22 as plaquetas, cálcio, albumina e TRAP. Em relação ao AOPP, houve correlação
23 positiva com os níveis de colesterol total, LDL e HOMA-IR. Os níveis de NOx foram
24 correlacionados positivamente com os níveis de triglicerídeos.

1 **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

2 Com o presente trabalho foi possível observar alterações
3 metabólicas presentes no grupo obeso e sobrepeso como níveis mais elevados de
4 glicose, insulina e HOMA-IR e ferritina em relação ao peso eutrófico em pacientes
5 com RCU. Não foram observadas diferenças nos biomarcadores de EO entre os
6 grupos, mas algumas correlações foram constatadas entre esses biomarcadores,
7 como hemoglobina, colesterol e triglicerídeos.

8 Isso mostra como diferentes aspectos de um processo comum de
9 inflamação crônica presente na RCU e na obesidade representam os principais
10 fatores de risco na fisiopatologia dessas doenças, associadas à inflamação, mas que
11 esses não alteraram o estado redox dos pacientes. Estudos futuros devem fornecer
12 mais evidências sobre os potenciais benefícios para a saúde da combinação de
13 intervenções eficazes entre alterações metabólicas e RCU.

14

15

16

REFERÊNCIAS

- ABDULLA, M.; MOHAMMED, N. A review on inflammatory bowel diseases: recent molecular pathophysiology advances. **Biologics: Targets & Therapy**, Auckland, v. 16, p. 129-140, 2022. doi: 10.2147/BTT.S380027
- AMABEBE, E. *et al.* Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism. **The British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 123, n. 10, p. 1127-1137, 2020. doi: 10.1017/S0007114520000380
- ANANTHAKRISHNAN, A. N.; BERNSTEIN, C. N.; ILIOPOULOS, D. *et al.* Environmental triggers in IBD: A review of progress and evidence. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v.15, p.39–49, 2018.
- ANANTHAKRISHNAN, A. N.; KAPLAN, G. G.; NG, S. C. Changing global epidemiology of inflammatory bowel diseases: sustaining health care delivery into the 21st Century. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 18, n. 6, p. 1252-1260, 2020.
- BALESTRIERI, P. *et al.* Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 2, p. 372, 2020. doi:10.3390/nu12020372
- BAUMGART, D. C.; CARDING, S. R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. **Lancet**, London, v. 369, n. 9573, p.1627-1640, 2007. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8
- BENCHIMOL, E. I. *et al.* The impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: A scientific report from the Canadian gastro-intestinal epidemiology consortium to crohn's and colitis Canada. **Journal of the Canadian Association of Gastroenterology**, Oxford, v. 2, p. S1-5, 2019. Suplemento 1. doi: 10.1093/jcag/gwy052
- BHAGAVATHULA, A. S, *et al.* Impact of body mass Index on the development of inflammatory bowel disease: a systematic review and dose-response analysis of 15.6 million participants. **Healthcare (Basel)**, v. 9, n. 1, p. 35, 2021. doi: 10.3390/healthcare9010035
- BHATTACHARYYA, A. *et al.* Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 94, n. 2, p. 329-354, 2014. doi: 10.1152/physrev.00040.2012.
- BISCHOFF, S. C. *et al.* ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 42, n. 3, p. 352-379, 2023. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.004
- BOURGONJE, A. R, *et al.* Oxidative stress and redox-modulating therapeutics in inflammatory bowel disease. **Trends in molecular medicine**, v. 26, n. 11, p. 1034-1046, 2020.

- BRITO, R. C. V, *et al.* Doenças inflamatórias intestinais no Brasil: perfil das internações, entre os anos de 2009 a 2019 / Inflammatory intestinal diseases in Brazil: profile of hospitalizations, between 2009 and 2019. **Revista Educação em Saúde**, Anápolis, v. 8, n. 1, p. 127-135, 2020. doi: 10.29237/2358-9868.2020v8i1.p127-135
- CAO, W.; HOU, F. F.; NIE, J. AOPPs and the progression of kidney disease. **Kidney International Supplements**, New York, v. 4, n. 1, p. 102-106, 2014. doi: [10.1038/kisup.2014.19](https://doi.org/10.1038/kisup.2014.19)
- CHASSAING, B. *et al.* Randomized controlled-feeding study of dietary emulsifier carboxymethylcellulose reveals detrimental impacts on the gut microbiota and metabolome. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 162, n. 3, p. 743-756, 2022. doi: [10.1053/j.gastro.2021.11.006](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.11.006)
- COX, A. J.; WEST, N. P.; CRIPPS, A. W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. **Lancet Diabetes Endocrinology**, London, v. 3, n. 3, p. 207-215, 2015. doi: [10.1016/S2213-8587\(14\)70134-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70134-2)
- DI VINCENZO, F. *et al.* Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. **Internal and Emergency Medicine**, Milan, 2023. doi: [10.1007/s11739-023-03374-w](https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w)
- DI ANGELANTONIO, Emanuele *et al.* Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, v. 388, n. 10046, p. 776-786, 2016.
- DAMIÃO, A. O. M. C, *et al.* Diretriz sobre retocolite ulcerativa. **International of Inflammatory Bowel Diseases**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 1, p. 12-16, 2019. doi: [10.19122/2359-30832019050110-37](https://doi.org/10.19122/2359-30832019050110-37)
- DU, L.; HA, C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. **Gastroenterology Clinics of North America**, Los Angeles, v. 49, n. 4, p. 643–654, 2020. doi: [10.1016/j.gtc.2020.07.005](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.07.005).
- FAN, J. S. *et al.* Association between inflammatory bowel disease and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Frontiers in Neurology**, Lausanne, v. 14, p. 1204727, 2023 doi: [10.3389/fneur.2023.1204727](https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1204727)
- FEUERSTEIN, J. D.; CHEIFETZ, A. S. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. **Mayo Clinic Proceedings**, Oxford, v. 89, n. 11, p. 1553-1563, 2014. doi: [10.1016/j.mayocp.2014.07.002](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.002)
- FUMERY, M. *et al.* Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 16, n. 3, p. 343-356.e3, 2018. doi: [10.1016/j.cgh.2017.06.016](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.016).
- GARBER, A.; REGUEIRO, M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, etiopathogenesis, and management. **Current Gastroenterology Reports**, Philadelphia, v. 21, n. 7, p. 3, 2019. doi:

1 10.1007/s11894-019-0698-1.

2
3 GASPARINI, R. G.; SASSAKI, L. Y.; SAAD-HOSSNE, R. Inflammatory bowel
4 disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. **Clinical and Experimental**
5 **Gastroenterology**, Auckland, v. 11, p. 423-429, 2018.

6
7 HANASAND, M. et al. Improved detection of advance oxidation protein products in
8 plasma. **Clínica Chemica Acta**, v. 413, p. 901-906, 2012.

9
10 HARPER, J. W.; ZISMAN, T. L. Interaction of obesity and inflammatory bowel
11 disease. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 22, n. 35, p. 7868-
12 7881, 2016. doi:10.2147/CEG.S176583

13
14 HOTAMISLIGIL, G. S.; ERBAY, E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic
15 diseases. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 8, n. 12, p. 923-934, 2008. doi:
16 10.1038/nri2449

17
18 JABŁOŃSKA, B.; MROWIEC, S. Nutritional Status and Its Detection in Patients with
19 Inflammatory Bowel Diseases. **Nutrients**, v. 15, n. 8, p. 1991, 2023

20
21 JAIN, A. *et al.* Impact of obesity on disease activity and Patient-Reported Outcomes
22 Measurement Information System (PROMIS) in inflammatory bowel diseases. **The**
23 **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 114, n. 4, p. 630-639, 2019.
24 doi: 10.14309/ajg.000000000000197

25
26 KESHTALI, A. H.; MADSEN, K. L.; DIELEMAN, L. A. Diet in the pathogenesis and
27 management of ulcerative colitis: a review of randomized controlled dietary
28 interventions. **Nutrients**, Basel, v.11, n. 7, p. 1498, 2019. doi: 10.3390/nu11071498

29 KIRSNER, J. B. Historical origins of current IBD concepts. **World Journal of**
30 **Gastroenterology**, Pleasanton, v. 7, n. 2, p.175-184, 2001. doi:
31 10.3748/wjg.v7.i2.175

32
33 KOBAYASHI, T. *et al.* Ulcerative colitis. **Nature Reviews: Disease Primers**, London,
34 v. 6, n. 1, p. 74, 2020. doi: 10.1038/s41572-020-0205-x

35
36 KUCHARZIK, T. *et al.* Ulcerative colitis - diagnostic and therapeutic algorithms.
37 **Deutsches Arzteblatt International**, Cologne, v. 117, n. 33/34, p. 564-574, 2020.
38 doi: 10.3238/arztebl.2020.0564

39
40 KURNOOL S. *et al.* High body mass index is associated with increased risk of
41 treatment failure and surgery in biologic-treated patients with ulcerative
42 colitis. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, Oxford, 47, n. 11, p. 1472-1479,
43 2018.

44
45 KURUTAS, E. B. The importance of antioxidants which play the role in cellular
46 response against oxidative/nitrosative stress: current state. **Nutrition Journal**,
47 London, v. 15, n. 1, p. 71, 2016. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.

48
49 LAMB, C. A. *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the
50 management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, London, v. 68, p. s1-

s106, 2019. Suplemento 3. Doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484

LI, F. *et al.* Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 27, n. 6, p. 623-630, 2015. doi:10.1097/MEG.0000000000000330

LI, W. *et al.* Colorectal cancer in ulcerative colitis: mechanisms, surveillance and chemoprevention. **Current Oncology (Toronto, Ont.)**, v. 29, n. 9, p. 6091-6114, 2022. doi: 10.3390/curroncol29090479

LO, B. *et al.* The risk of extraintestinal cancer in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 19, n. 6, p. 1117-1138.e19, 2021. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.015

LOBO, V. *et al.* Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. **Pharmacognosy Reviews**, Mumbai, v. 4, n. 8, p. 118-126, 2010. doi: 10.4103/0973-7847.70902

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 & Colitis**, Oxford, v. 11, n. 6, p. 649-670, 2017. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008

MARROCCO, I.; ALTIERI, F.; PELUSO, I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, New York, v. 2017, p. 6501046, 2017. doi: 10.1155/2017/6501046.

MOLODECKY, N. A. *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. **Gastroenterology**, Baltimore, v. 142, n. 1, p. 46-54.e42, 2012. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001

NAVARRO-GONZÁLEZ, J. A.; GARCÍA-BENAYAS, C.; ARENAS, J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. **Clinical Chemistry**, Baltimore, v. 44, n. 3, p. 679-681, 1998.

NEUBAUER, K. *et al.* Nonenzymatic serum antioxidant capacity in IBD and its association with the severity of bowel inflammation and corticosteroids treatment. **Medicina**, v. 55, n. 4, p. 88, 2019.

NI, J. *et al.* Gut microbiota and IBD: causation or correlation? **Nature Reviews: Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 14, n. 10, p. 573-584. 2017. doi:10.1038/nrgastro.2017.88

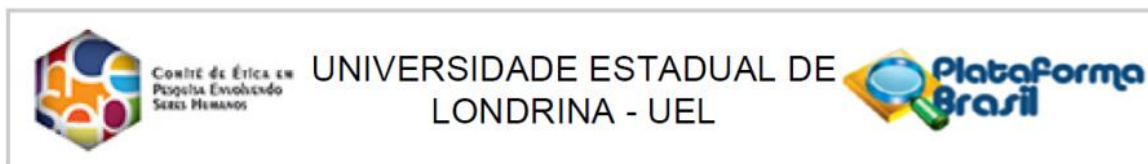
ORDÁS, I. *et al.* Ulcerative colitis. **Lancet**, London, v. 380, n. 9853, p. 1606-1619, 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)60150-0

PANIS, C. *et al.* Trypanosoma cruzi: Effects of the absence of 5-lipoxygenase (5-LO) - derived leukotrienes on levels of cytokines, nitric oxide and iNOS expression in

- cardiac tissue in the acute phase of infection in mice. **Exp Parasitol**, v. 127, p. 58-65, 2011.
- PARK, K. *et al.* Association of long-term change in waist circumference with insulin resistance. **Obesity (Silver Spring)**, v. 18, n. 2, p. 370-376, 2010. doi: 10.1038/oby.2009.252
- PATLEVIČ, P. *et al.* Reactive oxygen species and antioxidant defense in human gastrointestinal diseases. **Integrative Medicine Research**, Amsterdam, v. 5, n. 4, p. 250-258, 2016. doi: 10.1016/j.imr.2016.07.004.
- PRAVDA, J. Evidence-based pathogenesis and treatment of ulcerative colitis: a causal role for colonic epithelial hydrogen peroxide. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 28, n. 31, p. 4263-4298, 2022. doi: 10.3748/wjg.v28.i31.4263
- RAJABNIA, M. *et al.* Obesity, a challenge in the management of inflammatory bowel diseases. **Immunologic Research**, Basel, v. 70, n. 6, p. 742-751, 2022. doi: 10.1007/s12026-022-09315-7
- RENUZZA, S. S. S. *et al.* Incidência, prevalência e características epidemiológicas das doenças inflamatórias intestinais no estado do Paraná no sul do Brasil / Incidence, prevalence, and epidemiological characteristics of inflammatory bowel diseases in the state of Paraná in Southern Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 59, n. 3, p. 327-333, 2022. Doi:10.1590/S0004-2803.202203000-60
- RENZ, H. *et al.* Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. **Nature Immunology**, New York, v. 12, p. 273-277, 2011. doi: 10.1038/ni0411-273
- REPETTO, M. *et al.* Oxidative stress in blood of HIV infected patients. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 255, n. 2, p. 107-117, 1996. doi: 10.1016/0009-8981(96)06394-2
- RUBIN, D. T. *et al.* ACG Clinical Guideline: ulcerative colitis in adults. **The American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 114, n. 3, p.384-413, 2019. doi: 10.14309/ajg.0000000000000152
- SAEZ, A. *et al.* Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. **International journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 24, n. 2, p. 1526, 2023. doi:10.3390/ijms24021526
- SAHU, P. *et al.* Diet and nutrition in the management of inflammatory bowel disease. **Indian Journal of Gastroenterology**, Bombay, v. 40, n. 3, p. 253-226, 2021. doi: 10.1007/s12664-021-01163-x
- SATSANGI, J. *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. **Gut**, Londres, v. 55, n. 6, p. 749-753, 2006. doi:10.1136/gut.2005.082909
- SEGAL, J. P.; LEBLANC, J. F.; HART, A. L. Ulcerative colitis: an update. **Clinical**

- Medicine**, London, v. 21, n. 2, p. 135-139, 2021. doi: 10.7861/clinmed.2021-0080.
- SEYEDIAN, S. S.; NOKHOSTIN, F.; MALAMIR, M. D. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. **Journal of Medicine and Life**, Bucharest, v. 12, n. 2, p. 113-122, 2019. doi: 10.25122/jml-2018-0075
- SINGH, S. *et al.* Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 12, n. 3, p. 382-393. e1, 2014. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.023
- SKLYAROV, A. Y. *et al.* Role of nitric oxide-synthase and cyclooxygenase/lipoxygenase systems in development of experimental ulcerative colitis. **Journal of Physiology and Pharmacology**, Krakow, v. 62,1, p. 65-67, 2011.
- SNUSTAD, D. P; SIMMONS, M. J. **Fundamentos de Genética**. 7ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 579 p.
- SONNENBERG, E.; SIEGMUND, B. Ulcerative colitis. **Digestion**, Basel, v. 94, n. 4, p. 181-185, 2016. doi:10.1159/000452621
- SONG, M.; GARRETT, W. S.; CHAN, A. T. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. **Gastroenterology**, v. 148, n. 6, p. 1244-1260. e16, 2015.
- STABROTH-AKIL, D. *et al.* The effect of body weight on the severity and clinical course of ulcerative colitis. **International Journal of Colorectal Disease**, Heidelberg, v. 30, n. 2, p. 237-242, 2015. doi:10.1007/s00384-014-2051-3
- SUN, M. *et al.* Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. **Journal of Gastroenterology**, Tokyo, v. 52, n.1, p. 1-8. doi:10.1007/s00535-016-1242-9.
- TIAN, T.; WANG, Z.; ZHANG, J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, New York, v. 2017, p. 4535194, 2017. doi: 10.1155/2017/4535194.
- THOMPSON, H. R.; MADSEN, K.A. The report card on BMI report cards. Current obesity reports, v. 6, p. 163-167, 2017.
- TRUELOVE, S. C.; WITTS, L. J. Cortisone in ulcerative colitis. **British medical journal**, v. 2, n. 4947, p. 1041, 1955.
- TURNER, D. *et al.* STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 160, n. 5, p. 1570-1583, 2021. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031

- 1 TURPIN, W. *et al.* Determinants of IBD heritability: genes, bugs, and more.
2 **Inflammatory Bowel Diseases**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 1133-1148. doi:
3 10.1093/ibd/izy085.
- 4
5 SHEN, Z. H. *et al.* Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis:
6 mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota
7 transplantation. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 24, n. 1, p. 5-
8 14, 2018. doi:10.3748/wjg.v24.i1
- 9
10 UNGARO, R. *et al.* Ulcerative colitis. **Lancet**, London, v. 389, n. 10080, p.1756-1770,
11 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
- 12
13 VASCONCELOS, S. M. L. *et al.* Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio,
14 antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais
15 métodos analíticos para sua determinação. **Quim. Nova**, v. 30, n. 5, p. 1323-1338,
16 2007.
- 17
18 VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. Incidence and prevalence rates of
19 inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arquivos de**
20 **Gastroenterologia**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 20-25, 2009. doi: 10.1590/s0004-
21 2803200900010000
- 22
23 WALSH, A.; BRYANT, R.; TRAVIS, S. Current best practice for disease activity
24 assessment in IBD. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 13, p. 567–579, 2016.
- 25
26 WEIR, CONNOR, B.; JAN, ARIF. BMI classification percentile and cut off points.
27 2019.
- 28
29 ZHANG, H. *et al.* Overcoming cancer risk in inflammatory bowel disease: new
30 insights into preventive strategies and pathogenesis mechanisms including
31 interactions of immune cells, cancer signaling pathways, and gut microbiota.
32 **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v.14, p. 1338918, 2024.
33 doi:10.3389/fimmu.2023.1338918
- 34
35 ZHANG, Y. Z.; LI, Y. Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. **World Journal**
36 **of Gastroenterology**, Pleasanton, v, 20, n. 1, p. 91-99, 2014.
37 doi:10.3748/wjg.v20.i1.91
- 38

1 **ANEXO 1 - Aprovação do Comitê de Ética da universidade Estadual de Londrina.**
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de polimorfismos genéticos, da resposta imunológica e dos biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes com doença inflamatória intestinal: associação com a atividade da doença

Pesquisador: Andréa Name Colado Simão

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 91833018.2.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicologias

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.767.257

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo caso-controle prospectivo. Serão avaliados 200 indivíduos controles e 200 pacientes com Doença Inflamatória Intestinal (DII), de ambos os sexos e com idade entre 18 a 70 anos, atendidos pelo ambulatório de gastroenterologia do Ambulatório de Especialidade do Hospital Universitário (AEHU) cuja contribuição para a pesquisa será a realização de uma avaliação clínica pelo médico gastroenterologista e uma coleta de sangue. O grupo controle será composto por indivíduos avaliados em projeto de pesquisa anterior, cuja amostras já foram coletadas (CAAE: 06405812.1.0000.5231) e os testes laboratoriais já realizados. As DIIs são caracterizadas por condições inflamatórias crônicas em resposta a um desequilíbrio imunológico da mucosa intestinal, principalmente associado às células do sistema imune adaptativo que reconhecem autoantígenos. Os dois grandes exemplos destas doenças são a Retocolite Ulcerativa Idiopática (RCUI) e a Doença de Crohn (DC). A RCUI caracteriza-se por uma inflamação limitada à mucosa colônica em um processo que envolve o reto em 95% dos casos e manifesta-se principalmente com diarreia sanguinolenta associada a tenesmo e urgência fecal. Já a DC pode acometer todo o trato digestório, desde a boca até o ânus, e é caracterizada por formação de estenoses, fístulas, úlceras e granulomas na mucosa. A hipótese do presente estudo é que o polimorfismo genético (PCR, TNF-, CCR5, FOXP3) junto com os biomarcadores imunológicos e estado redox dos pacientes com DII estejam associados com a atividade da doença.

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Senhor(a):Gostaríamos de convidá-lo (a) para participar da pesquisa **“AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS, DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA E DOS BIOMACADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: ASSOCIAÇÃO COM A ATIVIDADE DA DOENÇA”**, a ser realizada no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário de Londrina. O objetivo da pesquisa é “estudar os mecanismos imunológicos, genético e de estresse oxidativo envolvidos na Doença Intestinal Inflamatória”. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: realização de uma avaliação clínica pelo médico gastroenterologista e uma coleta de sangue. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Esclarecemos, também, que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Todos os dados coletados, clínicos e laboratoriais, serão descartados após a publicação do estudo. Esclarecemos ainda, que o(a) senhor(a) não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação. A sua participação neste estudo contribuíra para o melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da doença. Quanto aos riscos, informamos que sua participação não acarretará qualquer risco à sua saúde nem alteração de qualquer um dos seus tratamentos. A coleta de sangue pode ocasionar sinais decorrentes da punção venosa e consiste: dor no local da punção venosa ou pequeno hematoma e, muito raramente, vermelhidão ou infecção local. Mesmo sendo mínimos, caso ocorra algum tipo de desconforto o participante será prontamente atendido e amparado pelos farmacêuticos responsáveis pela coleta de sangue e um dos pesquisadores deste estudo.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá nos contatar (Andréa Name Colado Simão, Avenida Robert Koch 60, telefone: 3371-2321,), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres

1 Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC –
2 Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371- 5455, e-mail:
3 cep268@uel.br

4 Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas
5 devidamente preenchida, assinada e entregue ao (à) senhor(a).

6

7 Londrina, ____ de _____ de 201__.

8

9 **Pesquisadores Responsáveis:**

10 **Profª Dra. Andréa Name Colado Simão**

11 RG:

12 Tel:

13

_____ tendo sido devidamente esclarecido
sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar voluntariamente da
pesquisa descrita acima.

Assinatura: _____

Data: _____