



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU  
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

**FERNANDA FUTINO GONDO**

**Associação entre concentração sérica de vitamina D e  
alterações da massa muscular esquelética em pacientes  
com doenças inflamatórias intestinais**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de Botucatu da Universidade  
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho” para obtenção do título de Mestre  
em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Titular Sérgio Alberto Rupp de Paiva

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Lígia Yukie Sasaki

**BOTUCATU**

**2015**

**FERNANDA FUTINO GONDO**

**Associação entre concentração sérica de vitamina D e  
alterações da massa muscular esquelética em pacientes  
com doenças inflamatórias intestinais**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de Botucatu da Universidade  
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho” para obtenção do título de Mestre  
em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador:

Prof. Titular Sérgio Alberto Rupp de Paiva

Co-orientadora:

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Lígia Yuki Sasaki

**BOTUCATU**

**2015**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO ~~TÉC. AQUIS.~~ TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gondo, Fernanda Futino.

Associação entre concentração sérica de vitamina D e alterações da massa muscular esquelética em pacientes com doenças inflamatórias intestinais / Fernanda Futino Gondo.  
- Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Sérgio Alberto Rupp de Paiva  
Coorientador: Lígia Yukie Sasaki  
Capes: 40503003

1. Intestinos - Doenças. 2. Músculos esqueléticos. 3. Sarcopenia. 4. Doenças inflamatórias intestinais. 5. Vitamina D.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais; Músculo esquelético; Sarcopenia; Vitamina D.

**FERNANDA FUTINO GONDO**

**Associação entre concentração sérica de vitamina D e alterações da massa muscular  
esquelética em pacientes com doenças inflamatórias intestinais**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de Botucatu da Universidade  
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho” para obtenção do título de Mestre  
em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador:

Prof. Titular Sérgio Alberto Rupp de Paiva

Co-orientadora:

Prof<sup>a</sup>. Dra. Lígia Yukie Sasaki

**Comissão examinadora**

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Uniiversidade: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Uniiversidade: \_\_\_\_\_

Prof(a). Dr(a). \_\_\_\_\_

Uniiversidade: \_\_\_\_\_

**Botucatu, \_\_\_ de Fevereiro de 2015.**

*Aos meus pais, Paulino e Sílvia, com carinho e gratidão.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Titular Sérgio Alberto Rupp de Paiva e à Prof<sup>ª</sup>. Dra. Lígia Yukie Sasaki pelos ensinamentos, incentivo à pesquisa e orientação.

Ao Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro e à Prof<sup>ª</sup>. Dra. Suzana Erico Tanni Minamoto pelas sugestões e recomendações na banca do Exame Geral de Qualificação.

Aos pacientes do Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital das Clínicas e da Central de Infusão de Medicamentos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu pela participação no estudo.

À todos os funcionários da Unidade de Pesquisa Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UPECLIN) pela colaboração e suporte na coleta de dados.

Ao Núcleo de Procedimentos Diagnósticos por Imagem e Terapêutico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu pela realização dos exames.

À Seção Técnica de Pós-graduação e aos membros do Programa de Pós-graduação “Fisiopatologia em Clínica Médica”.

À nutricionista Thaís Batistone Tentor de Barros e a todos os colaboradores do Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital Estadual Manoel de Abreu pela compreensão nos dias “ausentes”.

À aluna de graduação Karina Lie Utiaque Narimatsu pelo auxílio na coleta e organização dos dados.

À nutricionista Caroline Gomes de Barros pela orientação na inserção e extração dos dados alimentares.

À Juli Thomaz de Souza, Lívia Alves Amaral Santos e Mariana de Souza Dorna pela amizade e convivência.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de estudos.

*"Não sei se a vida é curta ou longa para nós, mas sei que nada do que vivemos tem sentido, se não tocarmos o coração das pessoas. Muitas vezes basta ser: colo que acolhe, braço que envolve, palavra que conforta, silêncio que respeita, alegria que contagia, lágrima que corre, olhar que acaricia, desejo que sacia, amor que promove. E isso não é coisa de outro mundo, é o que dá sentido à vida. É o que faz com que ela não seja nem curta, nem longa demais, mas que seja intensa, verdadeira, pura enquanto durar. Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina."*

(Cora Coralina)



## RESUMO

GONDO, F. F. **Associação entre concentração sérica de vitamina D e alterações da massa muscular esquelética em paciente com doenças inflamatórias intestinais.** 2015. 86p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

**Introdução:** Modificações na massa muscular esquelética e a deficiência de vitamina D têm sido relatadas frequentemente na literatura em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII). Entretanto, a associação entre vitamina D e alterações musculares na DII são desconhecidas. O objetivo do presente estudo foi verificar se as modificações na massa muscular esquelética são explicadas pelo estado nutricional de vitamina D em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. **Métodos:** Foi conduzido estudo observacional em que foram avaliados 73 pacientes ambulatoriais, com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa da Faculdade de Medicina de Botucatu, Brasil, que tiveram diagnóstico confirmado da doença por meio dos parâmetros clínicos, endoscópicos e histológicos. A composição corporal total e segmentar foi estimada por absorptiometria por raios-X de dupla energia. Para a definição de sarcopenia foram utilizados critérios do European Working Group on Sarcopenia in Older People. Amostras sanguíneas foram coletadas para avaliação das concentrações de hemoglobina, hematócrito, velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa, albumina e 25-hidroxivitamina D sérica (25(OH)D). Para avaliação da capacidade física foi realizado o teste de caminhada de 6 minutos, com base nas diretrizes estabelecidas pela *American Thoracic Society* (2002). A força isométrica de preensão manual dos indivíduos foi obtida da mão não dominante dos indivíduos por um dinamômetro hidráulico manual. O Questionário Internacional de Atividade Física foi utilizado para avaliar o nível de atividade física. O estado nutricional de vitamina D foi avaliado por meio de recordatório alimentar de 24 horas e questionário de exposição solar. Todos os participantes foram questionados quanto ao consumo de bebidas alcoólicas e fumo. Os resultados foram expressos em média  $\pm$  DP ou mediana e quartil 1 e quartil 3 ou porcentagem. Utilizamos o teste Exato de Fisher para associação entre variáveis categóricas, teste t-Student ou Mann-Whitney para diferenças entre pacientes sarcopênicos e não sarcopênicos e Regressão Logística Múltipla. Adotou-se nível de significância de 5% ( $p < 0.05$ ). **Resultados:** O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. A concentração de 25(OH)D foi igual a  $31,2 \pm 8,9$  ng/mL, sendo que apenas 3 participantes (4,10% da amostra) apresentaram risco de insuficiência da vitamina. 20 pacientes (27,4%) apresentaram diminuição de força muscular, 55 (75,4%) redução na capacidade física e 15 indivíduos (20,5%) decréscimo de massa muscular. Assim, 10 (13,7%) dos pacientes foram classificados como sarcopênicos e 5 (6,8%) como sarcopênicos grave. A análise de regressão logística mostrou que aumento de 1 ng de 25(OH)D protege cerca de 10% contra o risco de decréscimo da massa muscular esquelética e sarcopenia em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, tanto no modelo cru, quanto nos modelos ajustados por diagnóstico e por todas as variáveis. **Conclusão:** O aumento na concentração sérica de 25(OH)D constitui fator de proteção contra o risco de decréscimo da massa muscular esquelética em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

**PALAVRAS CHAVE:** sarcopenia; músculo esquelético, doenças inflamatórias intestinais; vitamina D

## ABSTRACT

GONDO, F. F. **Association between serum vitamin D and changes in skeletal muscle mass in patients with inflammatory bowel diseases.** 2015. 86p. Thesis (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2015.

**Background:** Changes in skeletal muscle mass and vitamin D deficiency have been frequently reported in the literature in patients with inflammatory bowel disease. However, the association between vitamin D and muscle changes in patients with inflammatory bowel diseases is unclear. This study aimed to verify if changes in skeletal muscle mass are explained by nutritional status of vitamin D in patients with inflammatory bowel diseases.

**Methods:** This observational study assessed 73 outpatients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis from Botucatu Medical School, Brazil, who have confirmed the diagnosis of their disease through the clinical, endoscopic and histological parameters. Whole body and regional body composition was obtained by *dual-energy X-ray absorptiometry*. Criteria of European Working Group on Sarcopenia in Older People were used to define sarcopenia. Peripheral blood samples were obtained for measurements of hemoglobin, hematocrit, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, albumin, and serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). The 6-minute walk test was performed for evaluation of physical capacity, based on the guidelines established by the *American Thoracic Society* (2002). Grip strength of the subject's non-dominant hand was assessed with a hydraulic hand dynamometer, which measures isometric grip force. The International Physical Activity Questionnaire was used to evaluate the physical activity. The nutritional status of vitamin D was assessed by 24-hour dietary recall and sun exposure questionnaire. All participants were asked about their alcohol intake and smoking. Results were expressed as mean  $\pm$  SD or median with quartile 1 and quartile 3 ranges or percentage. We used the Fisher exact test for the associations between categorical variables, the Student t-test or Mann-Whitney test for differences between patients with sarcopenia or not and Multiple Logistic Regression. We adopted a significance level of 5% ( $p < 0.05$ ). The study was approved by the Research Ethics Committee. All study participants signed a free and informed consent form. **Results:** Mean serum 25(OH)D was  $31,2 \pm 8,9$  ng/mL, with only three participants (4.10% of the sample) showed risk of insufficiency. 20 patients (27.4%) had decreased muscle strength, 55 (75.4%) reduction in physical capacity and 15 subjects (20.5%) decrease in muscle mass, of which: 10 (13.7%) sarcopenic and 5 (6.8%) presented severe sarcopenia. The logistic regression analysis showed that the increase in serum concentration of 1 ng 25(OH)D protects against the risk of a decrease in skeletal muscle mass and sarcopenia in patients with inflammatory bowel diseases, both in raw model and in models adjusted for diagnosis and for all variables. **Conclusion:** The increase in serum 25(OH)D is a protective factor against the risk of reduction in skeletal muscle mass in patients with inflammatory bowel disease.

**KEY WORD:** sarcopenia; skeletal muscle; inflammatory bowel disease; vitamin D

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b>	Características gerais da amostra de pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=73)	p.39
<b>TABELA 2</b>	Caracterização dos pacientes segundo a classificação de Montreal para Doença de Crohn (n= 34)	p.40
<b>TABELA 3</b>	Classificação da Retocolite Ulcerativa (RCU) quanto à extensão anatômica da inflamação (n= 39)	p.40
<b>TABELA 4</b>	Parâmetros laboratoriais avaliados nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)	p.41
<b>TABELA 5</b>	Caracterização do estado nutricional de 25(OH)D dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)	p.42
<b>TABELA 6</b>	Variáveis de composição corporal dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)	p.43
<b>TABELA 7</b>	Caracterização da massa muscular esquelética em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)	p.44
<b>TABELA 8</b>	Características gerais dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com a presença ou não de sarcopenia (n= 73)	p.46
<b>TABELA 9</b>	Parâmetros laboratoriais avaliados nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com a presença ou não de sarcopenia (n= 73)	p.47
<b>TABELA 10</b>	Caracterização do estado nutricional de 25(OH)D dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com a presença ou não de sarcopenia (n= 73)	p.48
<b>TABELA 11</b>	Variáveis de composição corporal dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com a presença ou não de sarcopenia (n= 73)	p.49
<b>TABELA 12</b>	Caracterização da massa muscular esquelética em pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com a presença ou não de sarcopenia (n= 73)	p.50

- TABELA 13** Análise de regressão logística ou análise de regressão logística múltipla para avaliar associações entre variáveis dependentes (Índice de massa muscular apendicular ou força muscular ou capacidade física ou presença de sarcopenia) e concentração sérica de 25(OH)D (ng/mL) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73) p.52
- TABELA 14** Análise de regressão logística ou análise de regressão logística múltipla para avaliar associações entre variáveis dependentes (Índice de massa muscular apendicular ou força muscular ou capacidade física ou presença de sarcopenia) e ingestão de calciferol ( $\mu\text{g}$ ) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73) p.53
- TABELA 15** Análise de regressão logística ou análise de regressão logística múltipla para avaliar associações entre variáveis dependentes (Índice de massa muscular apendicular ou força muscular ou capacidade física ou presença de sarcopenia) e escore de exposição solar (pontos) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73) p.54
- TABELA 16** Análise de regressão logística ou análise de regressão logística múltipla para avaliar associações entre variáveis dependentes (Índice de massa muscular apendicular ou força muscular ou capacidade física ou presença de sarcopenia) e ingestão de calciferol ajustado pela energia ( $\mu\text{g}$ ) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73) p.55

## LISTA DE FIGURAS

- |                 |  |      |
|-----------------|--|------|
| <b>FIGURA 1</b> | Fluxograma da casuística do estudo   | p.30 |
| <b>FIGURA 2</b> | Caracterização dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais segundo critérios utilizados para definição de sarcopenia (n= 73) | p.45 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AFT:** Atividade Física Total

**Alb:** Albumina sérica

**ANOVA:** análise de variância de uma via

**CDAI:** *Crohn's Disease Activity Index*

**CMO:** Conteúdo Mineral Ósseo

**DC:** Doença de Crohn

**DEXA:** Absortimetria por raios-X de Dupla Energia

**DII:** Doenças Inflamatórias Intestinais

**DMO:** Densidade Mineral Óssea

**E:** Estatura

**EAR:** Estimativa da média da necessidade

**EWGSOP:** *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

**FPM:** Força de Preensão Manual

**Hb:** Hemoglobina

**HIV:** *Human Immunodeficiency Virus*

**Ht:** Hematócrito

**HPLC:** Cromatografia líquida de alta eficiência

**IMC:** Índice de Massa Corporal

**IMMA:** Índice de Massa Muscular Apendicular

**IPAQ:** *International Physical Activity Questionnaire*

**MET:** equivalente metabólico para atividade física

**MGA:** Massa de Gordura Apendicular

**MGC:** Massa de Gordura Corporal

**MMA:** Massa Magra Apendicular

**MMC:** Massa Magra Corporal

**P:** Peso

**PCR:** Proteína C-Reativa

**RCU:** Retocolite Ulcerativa

**SIC:** Síndrome do Intestino Curto

**TC6:** Teste de Caminhada de 6 minutos

**VET:** Valor energético total

**VHS:** Velocidade de Hemossedimentação

**VRD:** *Vitamin D Receptor* Receptor da vitamina D

**1,25(OH)D:** 1,25-hidroxivitamina D

**25(OH)D:** 25-hidroxivitamina D

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1.1 Doença Inflamatória Intestinal.....	18
1.2 Sarcopenia.....	19
1.3 Vitamina D.....	22
<b>2. HIPÓTESE.....</b>	<b>24</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>26</b>
3.1 Objetivo Principal .....	27
3.2 Objetivos Secundários.....	27
<b>4. CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>28</b>
4.2 Casuística .....	29
4.2 Métodos.....	30
4.2.1 Avaliação Clínica .....	30
4.2.2 Avaliação da Composição Corporal .....	31
4.2.3 Força de Prensão Manual.....	32
4.2.4 Teste de Caminhada de 6 minutos .....	32
4.2.5 Nível de Atividade Física (IPAQ) .....	33
4.2.6 Diagnóstico de Sarcopenia .....	33
4.2.7 Avaliação da Exposição Solar .....	34
4.2.8 Avaliação da Ingestão Alimentar.....	34
4.2.9 Coleta e Processamento das Amostras Sanguíneas .....	34
4.2.10 Classificação das concentrações séricas de 25(OH)D .....	35
4.3 Análises Estatísticas .....	36
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>56</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>62</b>
<b>8. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>64</b>



**APÊNDICES**.....

**ANEXOS** .....

# *Introdução*



## 1.1 Doenças Inflamatórias Intestinais

Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são distúrbios inflamatórios crônicos que acometem o trato gastrointestinal, que compreendem principalmente, a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) <sup>(1)</sup>. Embora não definida completamente, a patogênese parece envolver uma complexa interação entre predisposição genética, fatores ambientais e alteração da resposta imune e da microbiota intestinal <sup>(2)</sup>.

A DC é caracterizada por apresentar lesões descontínuas e inflamação transmural da parede intestinal que pode progredir para fibrose, estenoses e/ou fístulas, e ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal, em grande parte, cerca de 40-70%, no íleo-terminal. Ao contrário, a RCU envolve a inflamação apenas das camadas mucosa e submucosa da parede intestinal e apresenta um padrão “contínuo” diferente da DC. A doença acomete principalmente o reto (na doença não tratada), de modo que algumas lesões podem estender-se até o ceco <sup>(3)</sup>.

Em geral, os sintomas clínicos dependem da localização anatômica e do grau de atividade clínica da doença. Dor abdominal crônica e intermitente associada à diarreia com presença de muco e sangue, febre, emagrecimento, anemia e atraso no desenvolvimento em crianças constituem as principais queixas que podem interferir de modo significativo na qualidade de vida dos pacientes e implicar em alterações nos âmbitos social, psicológico e profissional <sup>(4,5)</sup>.

Não raro, ocorrem manifestações extraintestinais, como artralgia, artrite, lesões cutâneas e hepatopatias, que podem ou não estar associadas ao período de atividade da doença <sup>(6)</sup>.

O curso das DII é variável, uma vez que alguns pacientes seguem de forma indolente com longos períodos de remissão, enquanto outros apresentam a doença com muito mais intensidade <sup>(7)</sup>. Existem inúmeras opções terapêuticas disponíveis que podem ser eficazes tanto na indução quanto na manutenção da remissão das crises da doença. Contudo, alguns eventos que incluem a ocorrência de lesões, a manifestação e agravamento dos sintomas, desenvolvimento de complicações bem como a necessidade de cirurgia podem estar presentes no curso da DII.

Estudos evidenciam que essas doenças acometem indivíduos mais jovens, cuja faixa etária compreende dos 15 aos 30 anos, com segundo pico entre 60-80 anos, sem predominância de gênero e com possível associação à grupos étnicos específicos <sup>(3,8)</sup>. Prevalece, ainda, em áreas urbanas em relação às rurais e em classes econômicas mais altas.

As DII podem variar conforme a área geográfica, sendo mais frequentes em países industrializados, com relatos mais expressivos no Norte e Oeste Europeu bem como na América do Norte <sup>(9)</sup>. Estima-se que, na América do Norte, as taxas de incidência variam de 3,1 à 14,6 casos/100.000 habitantes para DC e 2,2 à 14,3 casos/100.000 habitantes para RCU.

As DII são descritas em todo o mundo e há tendência do crescimento de sua incidência. Lovasz et al. (2012) <sup>(10)</sup> indicam modificação na incidência das DII, com cenário relativamente estável em áreas com manifestações mais frequentes, do que em áreas até então com baixa incidência.

No Brasil, existem escassas informações relacionadas à incidência e prevalência populacionais das DII. Estudo realizado por Victoria et al. (2009) <sup>(11)</sup> na região centro-oeste do Estado de São Paulo mostrou baixa incidência das DII. A taxa de incidência para RCU igual a 4,5 casos/100.000 habitantes e para DC igual a 3,5 casos/100.000 habitantes, semelhante aos países da América Latina e sul da Europa, com taxas de prevalência crescente no período de estudo.

A mortalidade é baixa e pode ocorrer geralmente nos primeiros anos, em decorrência do agravamento da doença ou por complicações, as quais podem estar relacionadas às alterações nutricionais decorrentes <sup>(12)</sup>. As deficiências nutricionais se manifestam de diversas maneiras e são frequentemente observados hipoalbuminemia, balanço nitrogenado negativo, anemia e ainda deficiência de minerais e vitaminas como folato, B12, e a vitamina D.

## 1.2 Vitamina D

A vitamina D engloba um grupo de moléculas secosteróides que abrangem duas formas principais, a vitamina D3 (ou colecalciferol) e a vitamina D2 (ou ergocalciferol). Em humanos, a vitamina D3 é sintetizada na pele a partir da exposição à radiação ultravioleta B (UVB) que promove a conversão do 7- dehidrocolesterol em uma cascata de reações fotolíticas <sup>(13)</sup>. O ergocalciferol (D2) é encontrado em plantas, fungos e leveduras e apresenta estrutura molecular e metabolismo muito semelhantes à vitamina D3 <sup>(14,15)</sup>.

Segundo O'Mahony et al. (2011) <sup>(16)</sup>, os alimentos naturalmente ricos em vitamina D são poucos e em muitos casos não consumidos com a frequência necessária e podem variar de acordo com os padrões alimentares de cada país. As fontes mais ricas incluem óleos de peixes, peixes gordurosos, gema de ovo, cogumelos selvagens e produtos lácteos <sup>(14,16)</sup>. Assim como outras vitaminas lipossolúveis, a vitamina D proveniente da dieta é incorporada aos quilomícrons e transportada via linfáticos na circulação venosa. No fígado ocorre a primeira

etapa de bioativação, a partir da hidroxilação do carbono 25, com a formação de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D ou calcidiol). Em geral, os metabólitos circulam ligados à albumina e à proteína ligadora de vitamina D<sup>(14,15)</sup>. Os rins são responsáveis pela segunda hidroxilação e originam o hormônio ativo, o 1,25(OH)D ou calcitriol, que atua estimulando a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino que serão incorporados à matriz óssea<sup>(14)</sup>. A 1,25(OH)D ativa é conhecida por exercer a maior parte de suas atividades biológicas por meio da ligação da vitamina ao receptor de vitamina D (VDR), pertencente a uma superfamília de receptores hormonais nucleares<sup>(15)</sup>.

Classicamente a atividade biológica da vitamina D está relacionada à homeostase do cálcio e fósforo e a mineralização óssea. Entretanto, estudos têm identificado mecanismos de ação distintos, que não estão relacionados à homeostase mineral, com atuação em diversos sistemas como cardiovascular, intestinal e imune. A atuação da vitamina D no sistema imunológico ocasiona o aumento da imunidade inata associado à regulação da imunidade adquirida<sup>(17)</sup>, A ação seria sobre a regulação e diferenciação de linfócitos, macrófagos e células *natural killer* além de interferir na produção de citocinas<sup>(18)</sup>. Ulitsky et al (2011)<sup>(2)</sup> propuseram que a vitamina D pode ser importante nas doenças autoimunes, como Esclerose Múltipla e as Doenças Inflamatórias Intestinais. Em artigo de revisão, Hewison (2010)<sup>(19)</sup> mostrou a associação da hipovitaminose D com alterações na resposta imune observada nas DII, particularmente na Doença de Crohn. Ulitsky et al, (2011)<sup>(2)</sup> mostraram a associação entre baixas concentrações de vitamina D com o aumento da atividade da doença, em pacientes com Doença de Crohn.

O estado nutricional de indivíduos relativo à vitamina D é avaliado pela concentração sérica do 25(OH)D. Até o momento atual não há consenso sobre os valores dos pontos de corte para definir o estado nutricional de vitamina D. O Instituto de Medicina (2011)<sup>(20)</sup> preconiza os seguintes pontos de corte: > 20ng/mL como suficiente; 12 - < 20ng/mL com risco de insuficiência e <12ng/mL como deficiente. Assim, a hipovitaminose D pode ser caracterizada por concentração de 25(OH)D inferior a 20 ng/mL. Esta situação afeta cerca de 50% da população ao redor do mundo<sup>(21)</sup>. Tal fato é relevante no contexto da saúde pública uma vez que a hipovitaminose D constitui fator de risco independente para a mortalidade total na população geral<sup>(21,22)</sup>.

Segundo dados da literatura, pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam com frequência concentrações séricas reduzidas de vitamina D<sup>(2,23,24)</sup>. Estudo realizado por Ulitsky et al. (2011)<sup>(2)</sup> mostrou que 49,8% dos pacientes com DII apresentavam deficiência de vitamina D (< 20 ng/mL de 25(OH)D) e 10,9% da amostra exibia grave deficiência (<

10ng/mL de 25(OH)D). Em outro estudo, Jorgensen et al. (2013) <sup>(25)</sup> constataram que baixas concentrações de 25(OH)D podem ser mais frequentes em pacientes com DC em atividade da doença (21 nmol/L) quando comparados àqueles em remissão (64 nmol/L).

Como foi mencionado acima, um dos mecanismos envolvidos na concentração de 25(OH)D é a atividade da doença. Os estudos de Ulitsky et al. (2011) <sup>(2)</sup> e de Jorgensen et al. (2013) <sup>(25)</sup> mostraram associação entre atividade da doença e menores valores de 25(OH)D no sangue. Além disso, a suplementação oral com vitamina D em pacientes portadores de DC foi eficaz para a melhora do índice de atividade da doença bem como para redução das concentrações séricas da proteína C-reativa (PCR), quando comparados aos não suplementados <sup>(25)</sup>. Os outros mecanismos envolvidos são semelhantes aos encontrados na população geral e em grupos específicos e parecem estar relacionados à combinação de efeitos tais como baixa ingestão e absorção, além da utilização de filtro solar, pigmentação da pele, interação com alguns tipos de medicações e, acima de tudo, pela menor exposição solar <sup>(18,21)</sup>. A menor exposição ao sol pode ser observada no trabalho de Bours et al. (2011) <sup>(26)</sup> que avaliaram a variação sazonal das concentrações séricas de vitamina D em pacientes com DII e verificaram diferenças marcantes da deficiência, com predomínio após o inverno (57% da amostra) em relação ao verão (39% da amostra).

Segundo Garg et al. (2012) <sup>(27)</sup>, existem outros benefícios adicionais na relação entre a vitamina D e a DII. Estes benefícios não são somente relativos ao controle da atividade da doença por imunomodulação ou pela modificação do risco associado à gravidade da doença, mas relacionado à saúde músculo-esquelética.

Os mecanismos que relacionam o estado nutricional de indivíduos relativos à vitamina D e o músculo são complexos e parecem incluir efeitos diretos e indiretos, com atuação na regulação da contração e trofismo da massa muscular esquelética, a partir da síntese de novas proteínas que estimulam a contratilidade, proliferação e diferenciação das células musculares <sup>(28)</sup>.

Na DII, os sintomas gastrointestinais podem acarretar significativa perda de peso e ocasionar deficiência de inúmeros nutrientes e evidente alteração na composição corporal, sobretudo na massa muscular <sup>(29,30)</sup>. Vários mecanismos são citados na literatura médica que podem acelerar as alterações musculares nestes pacientes.

### 1.3 Sarcopenia

O termo sarcopenia foi proposto pela primeira vez por Irwin Rosenberg em 1989, cujo significado é derivado do Grego *sarx* (músculo) e *penia* (perda). Em geral, é classificada como “primária” quando caracterizada pela perda progressiva de massa muscular e força que ocorre em quase todos os indivíduos como consequência da idade, e como “secundária” quando acelerada pela sobreposição de inúmeros fatores que incluem a inatividade física, a má nutrição ou a doença crônica <sup>(29,31,32,33)</sup>.

Tal condição pode elevar o risco de desfechos adversos que incluem incapacidade física, menor qualidade de vida e inclusive a morte <sup>(32)</sup>.

A diminuição da massa muscular que caracteriza a sarcopenia envolve um decréscimo tanto no tamanho da fibra muscular (atrofia) quanto no número (hipoplasia) <sup>(34)</sup>. Nesse sentido, existe remodelamento das fibras musculares das unidades motoras. A perda de unidades motoras rápidas é acelerada, o que leva à adaptação a partir da conversão de fibras do tipo II (de contração rápida) para fibras do tipo I (de contração lenta), que pode desencadear a perda da capacidade muscular necessária para ações tais como: levantar-se de uma cadeira, subir escadas ou recuperar a postura após a perda de equilíbrio <sup>(35)</sup>.

Inúmeros critérios diagnósticos para sarcopenia são propostos na literatura. O EWGSOP (2010) <sup>(32)</sup> recomenda a utilização de critério que inclui a redução de massa muscular associada ao decréscimo de força ou de capacidade física.

A sarcopenia é comum em indivíduos idosos e sua prevalência tende a aumentar com a idade. Estima-se que, em média, 5-13% de indivíduos com idades entre 60-70 anos sejam sarcopênicos e que a prevalência aumente para 11-50% para aqueles com idade igual ou superior a 80 anos <sup>(36)</sup>. A sarcopenia pode ser diagnosticada a partir da quarta década de vida, no entanto, a frequência varia de acordo com as técnicas de avaliação, pontos de corte e critérios utilizados <sup>(37)</sup>.

O uso de diferentes metodologias torna difícil a comparação da massa muscular para aferir a prevalência de sarcopenia. A absorptimetria por raios-X de dupla energia (DEXA) é método comumente utilizado e considerado padrão-ouro na verificação da composição corporal. A DEXA é um método indireto baseado na quantidade de radiação absorvida pelo corpo ou segmento corporal com cálculo da diferença entre a energia emitida pela fonte de radiação e a recebida pelo detector de energia. As doses de radiação efetiva envolvidas nas medições de corpo inteiro são pequenas, o que faz com que a técnica seja aplicável em diferentes grupos etários e em diversas populações <sup>(38,39)</sup>.

As alterações musculares em pacientes com doença inflamatória intestinal foram observadas na literatura. Rocha et al., (2009) <sup>(40)</sup> evidenciaram depleção de massa muscular em mais da metade dos pacientes com DC e RCU em indivíduos tanto na fase ativa quanto em remissão da doença. Enquanto, Wiroth et al. (2005) <sup>(41)</sup> observaram decréscimo na função muscular em pacientes com DC em remissão clínica, verificados pela redução nos índices de força e resistência, principalmente dos membros inferiores.

Pelo exposto, não se sabe ao certo qual seria o mecanismo predominante responsável pelas alterações musculares na DII. Acredita-se que estejam associados a fatores inerentes à doença em curso, como presença de inflamação, aumento das perdas nutricionais, redução na mobilidade e desnutrição. Não se sabe a contribuição da vitamina D nesta situação. A perda de massa muscular esquelética nos pacientes com DII apresenta grande relevância, visto que pode levar a potenciais efeitos negativos que estão relacionados ao decréscimo de força, aumento da morbidade, fadiga, maior dependência e menor qualidade de vida.

Desta maneira, é importante verificar se a vitamina D participa de processos relacionados ao músculo esquelético e dessa forma verificar se a vitamina D pode contribuir para a prevenção da perda de massa muscular e/ou da sarcopenia.



*Hipótese*



O estado nutricional de vitamina D está associado às alterações da massa muscular esquelética em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

*Objetivos*



### **3.1 Objetivo Principal**

Verificar se as alterações da massa muscular esquelética são associadas ao estado nutricional de vitamina D nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

### **3.2 Objetivos Secundários**

- Caracterizar a amostra quanto à gravidade, extensão e comportamento da doença, perfil inflamatório.
- Caracterizar as modificações da composição corporal, de força muscular e de capacidade física nos pacientes com DII.
- Avaliar as variáveis de ingestão alimentar, exposição solar e concentração sérica de vitamina D, que estão relacionadas ao estado nutricional de indivíduos relacionados vitamina D.

*Pasística e Métodos*



#### 4.1 Casuística

Foram convidados a participar do estudo pacientes adultos, com idade igual ou superior à 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de Doença de Crohn (DC) ou Retocolite Ulcerativa (RCU), pertencentes à região de Botucatu-SP, atendidos no ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e que concordaram em participar voluntariamente do estudo.

O tamanho amostral mínimo de 96 pacientes foi calculado ao considerarmos uma prevalência de 50% de alterações musculares, uma confiabilidade de 95% e margem de erro de 10%, por meio da seguinte equação:

$$n = \left( \frac{1,96 \sqrt{p(1-p)}}{e} \right)^2 = \left( \frac{1,96 \times \sqrt{0,5 \times 0,5}}{0,10} \right)^2 = 96 \text{ pacientes}$$

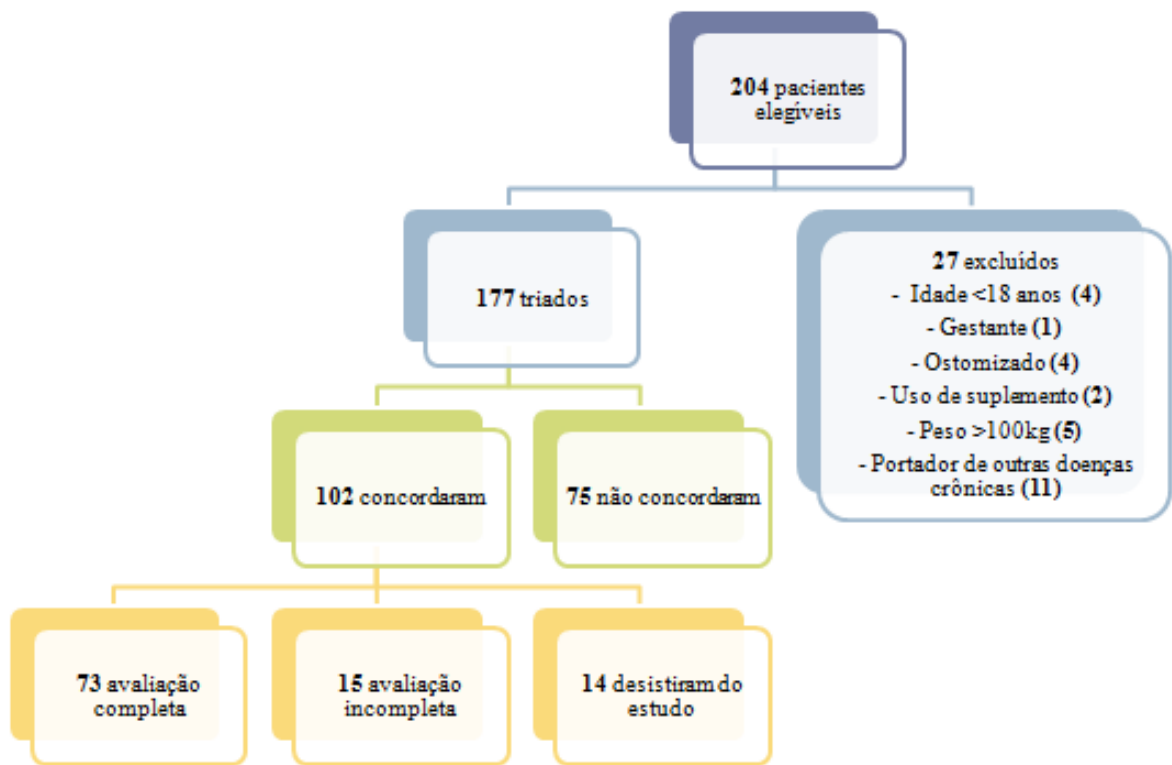
n = tamanho amostral; p = proporção; e = erro

Foram excluídos do estudo os seguintes pacientes: gestantes e nutrizes, em uso de suplementação nutricional ou suplementação vitamínica, ostomizados, SIC, portadores de doenças crônicas (diabetes melitus, infecção por HIV e/ou tuberculose, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, hepática e/ou renal grave), peso corporal  $\geq 100\text{kg}$ , amputados, paraplégicos ou tetraplégicos e com prótese metálica.

A **FIGURA 1** mostra o fluxograma da casuística do estudo.

Todos os participantes foram esclarecidos sobre a participação voluntária no estudo, seus objetivos e resultados esperados, bem como informados sobre o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**APÊNDICE A**). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade, protocolo CEP 4431-2012 (**APÊNDICE B**).

Foi realizado estudo transversal no qual os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica, nutricional e laboratorial, a partir de protocolo específico (**APÊNDICE C**) em que foram inclusos dados de identificação e hábitos do paciente tais como ingestão de álcool e fumo. Para o cálculo da carga tabágica, considerou-se o número de maços consumidos por dia (1 maço = 20 cigarros), multiplicado pelo número de anos em que o paciente fumou.



**Figura 1.** Fluxograma da casuística do estudo.

## 4.2 Métodos

### 4.2.1 Avaliação Clínica

O diagnóstico da doença foi confirmado pela equipe médica a partir da análise dos achados clínicos, endoscópicos e histológicos. Os pacientes foram classificados, segundo a atividade clínica da doença, em remissão, atividade discreta, moderada ou grave segundo o Escore de Mayo <sup>(42)</sup> utilizado para a RCU (**ANEXO A**), que leva em consideração a pontuação obtida, que varia de 0 a 12 pontos, de acordo com o número de evacuações, presença de sangramento retal, achados endoscópicos e avaliação global do paciente.

Para os pacientes com DC foi utilizado o *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) <sup>(43)</sup> (**ANEXO B**). Em uma escala de pontuação de 0 a 600, é possível classificar os pacientes entre resposta à terapêutica instituída (queda de 70 a 100 pontos), remissão clínica (CDAI < 150), atividade discreta (CDAI 150 - 250 pontos), atividade moderada (CDAI 250 - 350 pontos) e atividade grave (CDAI > 350). O CDAI compreende 8 questões que considera o número de evacuações, presença de dor abdominal, estado geral do paciente, apresentação de manifestações extra-intestinais, presença de massa abdominal, utilização de anti-diarréicos, presença de anemia e perda de peso.

Quanto à extensão do processo inflamatório, a RCU foi classificada em pancolite, hemicolite esquerda ou colite distal (**ANEXO C**) após constatação através de exame de colonoscopia e a Doença de Crohn segundo a classificação de Montreal (**ANEXO D**), que considera idade do diagnóstico, localização e comportamento da doença.

#### 4.2.2 Avaliação da Composição Corporal

A avaliação antropométrica envolveu aferições da estatura (E) e do peso (P), com posterior cálculo e classificação do Índice de Massa Corporal (IMC).

O peso foi mensurado em balança eletrônica digital Filizola®, tipo plataforma com precisão de 0,1 kg, com o indivíduo descalço e com vestimentas leves. A estatura foi aferida com a utilização de estadiômetro móvel da balança, com o indivíduo posicionado ereto e sem calçados, com os braços soltos ao longo do corpo e as mãos voltadas para as coxas, os calcanhares juntos, a cabeça reta e os olhos fixados em linha horizontal.

Posteriormente, foi calculado o IMC dividindo-se o peso corporal atual, expresso em quilogramas (kg), pela altura expressa em metros e elevada ao quadrado (m<sup>2</sup>). A classificação do estado nutricional pelo IMC foi estabelecida segundo os pontos de corte propostos pela Organização Mundial da Saúde <sup>(44)</sup>.

A composição corporal total e segmentar dos pacientes foi avaliada por meio de escaneamento de corpo inteiro pela absorciometria por raios-X de dupla energia (DEXA). O paciente foi posicionado em decúbito dorsal e submetido digitalização retilínea do corpo empregando-se o aparelho (HOLOGIC®), no Núcleo de Procedimentos Diagnósticos por Imagem e Terapêutico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Foram quantificadas as massas óssea, magra e de gordura corporal, total e segmentar (membros superiores, inferiores e tronco), utilizando cálculos complexos baseados nas propriedades de atenuação dos fótons medidos pelo detector, sendo utilizado software específico para a quantificação e localização dos diferentes componentes corporais. Com base nos dados obtidos, foi calculado o Índice de Massa Muscular Apendicular (IMMA) por meio da divisão da massa muscular apendicular (membros inferiores e superiores) (kg) pela estatura ao quadrado (m<sup>2</sup>). Valores de IMMA  $\leq 7,23$  para homens e  $\leq 5,67$  para mulheres foram utilizados como referência para indicar decréscimo de massa muscular <sup>(45)</sup>.



### 4.2.3 Força de Preensão Manual

Para avaliação da força muscular foi realizada aferição da força máxima de preensão manual (dinamometria manual ou *handgrip*) caracterizada como uma medida de força isométrica, que envolve o emprego de força sobre um objeto imóvel. Foi utilizado um dinamômetro (*Hydraulic Hand Dynamometer*, Model SH 5001, SAEHAN) para aferir valores de dinamometria manual. Os critérios utilizados para a realização do teste foram baseados na posição padronizada e proposta pela *American Society of Hand Therapists*, com o indivíduo sentado numa cadeira com encosto vertical reto e sem suporte para os braços, com o cotovelo flexionado a 90° e o antebraço em posição neutra <sup>(46)</sup>. O maior valor entre as três leituras foi registrado. Todas as instruções foram transmitidas aos indivíduos de maneira simples e objetiva, de modo a não motivá-los na força de contração isométrica exercida, resultando em valores de força mais elevados durante a contração <sup>(47)</sup>. Valores de referência utilizados para indicar decréscimo de força muscular foram: <30kg e <20kg para homens e mulheres, respectivamente <sup>(48)</sup>.

### 4.2.4 Teste de Caminhada de 6 minutos

Para avaliação da capacidade física foi realizado o teste de caminhada de 6 minutos com base nas diretrizes estabelecidas pela *American Thoracic Society* (2002) <sup>(49)</sup>. O teste foi conduzido em um corredor livre de circulação de pessoas, em uma superfície plana e resistente, sendo mensurada a distância percorrida na caminhada, com máxima velocidade, pelo paciente em um período de 6 minutos. Foi utilizada uma fita adesiva para demarcar o trajeto de 30 metros no solo percorrido pelos participantes e cronômetro. A distância total percorrida foi estimada a partir do número de voltas contabilizado cada vez que o participante passava pela marcação no solo. Os pacientes foram orientados a usar roupas leves e calçados confortáveis, manter a medicação usual e fazer um repouso de 10 minutos antes do início do teste. Durante a realização do teste o paciente apenas recebeu frases de incentivo para continuar a caminhada.

Foi utilizada equação de regressão, baseada nas variáveis de estatura, idade e IMC, proposta por Soares & Pereira (2011) <sup>(50)</sup> para estimar a distância de referência percorrida e dessa forma determinar se os indivíduos apresentavam decréscimo na capacidade física ou não. A distância percorrida foi comparada à distância estimada obtida pela equação para cada paciente do estudo. Aqueles pacientes cujos valores foram inferiores à distância estimada foram considerados como indivíduos com decréscimo na capacidade física.

A equação utilizada está representada a seguir:

$$\text{DTC6}^* = 511 + \text{altura}^2 (\text{cm}) \times 0,0066 - \text{idade}^2 (\text{anos}) \times 0,030 - \text{IMC}^2 (\text{kg/m}^2) \times 0,068$$

\*Distância de referência percorrida no teste de caminhada de 6 minutos

A velocidade de caminhada  $<0,8\text{m/s}$  foi utilizada também como valor de referência para indicar decréscimo na capacidade física <sup>(48)</sup>. A velocidade foi calculada a partir da distância total percorrida durante os 6 minutos de caminhada. Os dados foram convertidos para obtenção da velocidade em m/s.

#### 4.2.5 Nível de Atividade Física (IPAQ)

O nível de atividade física foi determinado pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*) validado para a população brasileira por Matsudo et al. (2001) <sup>(51)</sup> em sua versão curta auto-aplicável composta por 8 questões (**ANEXO E**), referentes a semana anterior à aplicação do questionário. A Atividade Física Total (AFT) foi estimada a partir da fórmula: MET x minutos de atividade/dia x dias por semana, proposta no protocolo de pontuação IPAQ para forma curta (*Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms*, 2005). O valor obtido foi expresso em MET. min<sup>-1</sup>/semana, equivalente metabólico estimado a partir da soma das necessidades energéticas despendidas para cada tipo de atividade. De acordo com a quantidade de METs, o nível de atividade física foi classificado como: baixo (inferior a 600 METs por minuto por semana), moderado (de 600 a 1499 METs por minuto por semana) e alto (igual ou superior a 1500 METs por minuto por semana) (<http://www.ipaq.ki.se/ipaq.htm>). Posteriormente, com base na classificação proposta para o nível de atividade física, os pacientes foram agrupados em indivíduos fisicamente ativos e sedentários.

#### 4.2.6 Diagnóstico de sarcopenia

Foram utilizados os critérios do EWGSOP (2010) <sup>(32)</sup> para o diagnóstico de sarcopenia, que recomenda a utilização de pelo menos 2 critérios: 1) decréscimo de massa muscular e 2) diminuição da função muscular, pelo decréscimo de força muscular ou capacidade física. Foram utilizados também, os estágios conceituais sugeridos de “pré-

sarcopenia”, caracterizado pela diminuição da massa muscular sem alteração na força muscular ou na capacidade física; “sarcopenia”, caracterizado pela diminuição de massa muscular associada à diminuição de força muscular ou capacidade física; e “sarcopenia grave”, estágio identificado quando os três critérios utilizados na definição (diminuição de massa muscular, força e capacidade física) estão presentes.

#### **4.2.7 Avaliação da exposição solar**

A exposição solar foi avaliada por meio do cálculo do Índice de Exposição Solar por meio da aplicação do questionário de exposição solar proposto por Palacios et al. (2012) <sup>(52)</sup>. O questionário é composto por 6 questões que abrangem: a frequência e tempo de exposição, tipo de vestimentas utilizadas, uso de filtro solar e fator de proteção solar e capacidade de bronzear-se/queimar-se após a exposição. O Índice de Exposição Solar pode variar de 0 [não exposição solar, elevado uso de roupas/protetor solar quando ao ar livre, nunca queima/bronzeia] a 38 [elevada exposição solar, roupas leves/não utilização de protetor solar quando ao ar livre, queima facilmente, nunca bronzeia] (ANEXO F).

#### **4.2.8 Avaliação da Ingestão Alimentar**

A ingestão alimentar foi avaliada pela aplicação de recordatório alimentar de 24 horas <sup>(53)</sup>, aplicado em duas ocasiões distintas: 1 dia durante a semana e 1 dia de final de semana. Para avaliação do consumo alimentar foram informados os horários de cada refeição, tipo de alimento consumido, modo de preparo, quantidade em porções e marca dos produtos. A composição centesimal dos alimentos presentes nos recordatórios foi calculada no software *Nutrition Data System for Research* (NDS-R), University of Minnesota. Os componentes dietéticos avaliados foram o valor energético total (VET) (kcal), quantidade de macronutrientes (g e %), calciferol ( $\mu\text{g}$ ) e ingestão de álcool (g).

#### **4.2.9 Coleta e processamento das amostras sanguíneas**

Foram coletadas amostras de sangue venoso, em punção única, no período da manhã, com os participantes da pesquisa em jejum de no mínimo 8 horas. O sangue foi coletado por profissionais da área de enfermagem com seringas plásticas descartáveis e agulha de aço inoxidável, estéreis e descartáveis, sendo a seguir distribuídos em tubos plásticos (5 mL) com EDTA, para análise hematológicas (hemoglobina e hematócrito) e tubos plásticos (5 mL)

sem anticoagulante, para análises bioquímicas e sorológicas (Proteína C-Reativa, albumina e 25(OH)D).

O sangue coletado foi encaminhado para o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, e os parâmetros foram avaliados de acordo com métodos de análises padronizados.

Os dados hematimétricos foram obtidos em contador eletrônico automático de células (*Coulter*, modelo T890). A contagem específica dos glóbulos brancos e a análise da série vermelha foram realizadas por microscopia óptica em esfregaço sanguíneo, corado pelo método de Leishman. A VHS foi obtida por microfotometria por capilaridade, a concentração de albumina e a concentração de PCR ultra sensível foram quantificadas pelo método de química seca e a 25(OH) por quimioluminescência.

#### **4.2.10 Classificação das concentrações séricas de 25(OH)D**

As classificações e os pontos de corte utilizados para categorização das concentrações séricas de 25(OH)D deste estudo foram: i) risco deficiência de vitamina D,  $< 30$  nmol/L (12 ng/mL); ii) risco de insuficiência de vitamina D,  $30 - 50$  nmol/L (12 -  $< 20$  ng/mL); iii) suficiência de vitamina D:  $\geq 50 - 125$  nmol/L (20 -  $< 50$  ng/mL); e iv) elevados níveis de vitamina D:  $> 125$  nmol/L (50 ng/mL) <sup>(20)</sup>.

Neste estudo, a hipovitaminose D foi caracterizada pela presença de concentração sérica de 25(OH)  $< 20$  ng/mL.

### 4.3 Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva para a caracterização da população por meio do cálculo de média e desvio-padrão para variáveis numéricas com distribuição normal ou mediana e quartis (Q1-Q3) para as variáveis com distribuição não normal e frequências e proporções para as variáveis qualitativas.

A associação entre as variáveis categóricas foi realizada pelo teste  $\chi^2$  ou Exato de Fisher. A associação entre as variáveis contínuas foi realizada pelos testes t ou Mann-Whitney.

Para identificar a prevalência de inadequação (%) de ingestão de vitamina D (calciferol) foi realizada ANOVA de medidas repetidas. Valores ajustados de vitamina D foram utilizados para remover a variância intrapessoal segundo a equação proposta por Slater et al. (2004)<sup>(54)</sup>, por meio da estimativa média da necessidade (*estimated average requirement* – EAR) como parâmetro de referência.

Para avaliar a associação entre as variáveis relacionadas ao músculo esquelético e concentração de 25(OH)D, ingestão alimentar de calciferol, exposição solar e estação do ano foi utilizada a Regressão Logística Múltipla. As variáveis de ajuste foram sexo, idade e diagnóstico da doença. Considerou-se nível de significância de 5%.

Para a análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico *SigmaStat* for Windows, version 3.5 (Copyright© 2006 Systat Software, Inc.).

*Resultados*



Participaram do estudo 73 pacientes, com idade média de  $45,3 \pm 11,4$  anos, caucasianos (93,2%), do sexo feminino (67,1%), diagnosticados com RCU (53,4%) e em remissão clínica da doença (93,1%). A pontuação média do CDAI<sup>(43)</sup> de  $46,7 \pm 30,5$  e a do escore de Mayo<sup>(42)</sup> de 4,0 (2,0-6,0). O tempo médio de doença foi equivalente a  $9,2 \pm 7,2$  anos. Apenas 7 (9,6%) pacientes eram tabagistas e 26 (35,6%) consumiam esporadicamente algum tipo de bebida alcoólica. Grande parte da população estudada (67,1% da amostra) foi considerada sedentária. O consumo médio de álcool foi  $20,7 \pm 19,0$  g/dia e a carga tabágica  $13,2 \pm 9,8$  anos/maço. As principais classes de medicamentos utilizadas foram os derivados salicílicos (42,5%) e imunossupressores (34,3%). **(TABELA 1).**

**Tabela 1.** Características gerais da amostra de pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n=73)

<b>Idade (anos)</b>	45,3±11,4
<b>Sexo</b>	
Feminino	49(67,1)
<b>Diagnóstico</b>	
Doença de Crohn	34(46,6)
Retocolite Ulcerativa	39(53,4)
<b>Tempo da doença (anos)</b>	9,2±7,2
<b>Atividade da Doença</b>	
Atividade Clínica	5(6,90)
Remissão	68(93,1)
<b>CDAI</b>	46,7±30,5
<b>Escore de Mayo</b>	4,0(2,0-6,0)
<b>Classe de Medicamentos</b>	
Derivados Salicílicos	31(42,5)
Corticosteróides	11(15,0)
Imunossupressores	25(34,3)
Biológicos	14(19,2)
<b>Etilismo</b>	
Sim	26(35,6)
<b>Ingestão de Álcool (g/dia)</b>	20,7±19,0
<b>Tabagismo</b>	
Sim	7(9,60)
<b>Carga Tabágica (anos/maço)</b>	13,2±9,8
<b>Estilo de Vida</b>	
Ativo	24(32,9)
Sedentário	49(67,1)
<b>Etnia</b>	
Caucasiano	68 (93,2)
Não Caucasiano	5 (6,80)

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

Dados expressos em média±DP e n (%).



Consta na **TABELA 2** a caracterização dos pacientes segundo a classificação de Montreal para Doença de Crohn (n= 34). A maioria dos indivíduos recebeu o diagnóstico da doença com idade entre 17 e 40 anos (64,7%). As principais regiões de acometimento da doença foram a ileocólica (52,9%) e a colônica (32,4%) e apresentaram comportamento estenosante (50%) e penetrante (35,3%).

**Tabela 2.** Caracterização dos pacientes segundo a classificação de Montreal para Doença de Crohn (n= 34)

	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A3</b>
<b>Idade do Diagnóstico</b>	1 (2,94%)	22 (64,7%)	11 (32,4%)
	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Extensão</b>	5 (14,7%)	11 (32,4%)	18 (52,9%)
	<b>B1</b>	<b>B2</b>	<b>B3</b>
<b>Comportamento</b>	5 (14,7%)	17 (50%)	12 (35,3%)

A1: < 16 anos; A2: entre 17 e 40 anos; A3: > 40 anos; L1: Ileal; L2: Colônica; L3: Ileocólica; B1: Não estenosante, não penetrante; B2: Estenosante; B3: Penetrante

Dados expressos em média±DP e n (%).

Os pacientes com RCU foram classificados quanto à extensão anatômica da inflamação com a presença de pancolite em 63,9% e hemicolite esquerda em 25,6% dos casos (**TABELA 3**).

**Tabela 3.** Classificação da Retocolite Ulcerativa (RCU) quanto à extensão anatômica da inflamação (n= 39)

<b>Distal</b>	<b>Esquerda</b>	<b>Pancolite</b>
8 (20,5%)	10 (25,6%)	21 (63,9%)

Dados expressos em n (%).

Os parâmetros laboratoriais avaliados e valores de referência utilizados estão apresentados na **TABELA 4**. Foram analisados marcadores da série vermelha (hemoglobina e hematócrito) e do perfil inflamatório (albumina, PCR e VHS).

**Tabela 4.** Parâmetros laboratoriais avaliados nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)

	<b>Parâmetros Avaliados</b>	<b>Valores de Referência</b>
Hb (g/dL)	13,5±1,6	H: 13,3-17,5 e M: 12,3-15,3
Ht (%)	40,2±4,7	H: 41,5-51,4 e M: 35,9-45,6
Alb (g/dL)	4,16±0,4	3,5-5,0
PCR (mg/dL)	0,60(0,5-2,0)	<1,0
VHS (mm/h)	30,0±24,4	H: até 15 e M: até 20

Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; Alb: albumina sérica; PCR: Proteína C-Reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação; H: homens; M: mulheres

Dados expressos em média±DP ou mediana e quartis (Q1-Q3).

A ingestão alimentar de calciferol calculada a partir dos recordatórios foi igual 3,82 $\mu$ g, com inadequação alimentar aproximada de 95,9% e adequação de 4,10%; e o valor energético total igual a 1541 $\pm$ 763 kcal. A concentração de 25(OH)D foi igual a 31,2 $\pm$ 8,78 ng/mL, sendo que apenas 3 participantes (4,10% da amostra) apresentaram hipovitaminose D. A coleta de dados da maioria dos pacientes (72,6%) foi realizada nos meses de Abril a Novembro de 2013, período cujas estações do ano compreendem a primavera, outono e inverno. Grande parte da amostra (95,9%) apresentou concentração sérica adequada de 25(OH)D. A pontuação média obtida no questionário de exposição solar foi igual a 12,5 $\pm$ 5,08 pontos (**TABELA 5**).

**Tabela 5.** Caracterização do estado nutricional de 25(OH)D dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)

Energia (kcal) <sup>1</sup>	1541 $\pm$ 763
Ingestão de calciferol ( $\mu$ g) <sup>1</sup>	3,82(2,10-4,49)
Inadequação (%)	95,9
Adequação (%)	4,1
Concentração de 25(OH)D (ng/mL)	31,2 $\pm$ 8,9
Hipovitaminose D	
Sim	3(4,1)
Não	70(95,9)
Período da coleta de dados	
Verão	20(27,4)
Não Verão	53(72,6)
Exposição Solar (pontos)	12,5 $\pm$ 5,08

Dados expressos em n(%), média $\pm$ DP ou mediana e quartis (Q1-Q3).

<sup>1</sup>Valores obtidos pela soma das médias de consumo dos recordatórios

As variáveis de composição corporal estão apresentadas na **TABELA 6**. Foram estimadas as quantidades de massa magra e de gordura corporal total e segmentar, bem como a densidade mineral óssea. Os pacientes apresentaram massa corporal igual a  $70,5 \pm 12,5$  kg e IMC médio de  $28,3 \pm 10,7$  kg/m<sup>2</sup>, cuja classificação indica excesso de peso.

**Tabela 6.** Variáveis de composição corporal dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)

Peso (kg)	70,5±12,5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,3±10,7
MGC (kg)	23,8±7,33
MGA (kg)	12,2±3,95
MMC (kg)	46,0±9,33
MMA (kg)	19,3±5,01
CMO (kg)	1,94±0,31
DMO (g/cm <sup>3</sup> )	1,01±0,09

IMC: Índice de Massa Corporal; MGC: Massa de Gordura Corporal; MGA: Massa de Gordura Apendicular; MMC: Massa Magra Corporal; MMA: Massa Magra Apendicular; DMO: Densidade Mineral Óssea  
Dados expressos em média±DP.

A força muscular avaliada pela dinamometria manual foi igual a  $28,8 \pm 16,1$  kg e a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos para avaliar a capacidade física correspondeu a  $440 \pm 77,4$  m. A marcha de caminhada média foi de  $1,22 \pm 0,21$  m/s. O IMMA médio foi equivalente a  $7,26 \pm 1,53$  kg/m<sup>2</sup>. Observou-se que 20 pacientes (27,4%) apresentaram diminuição de força muscular, 55 (75,4%) redução na capacidade física e 15 indivíduos (20,5%) decréscimo de massa muscular, dos quais: 10 (13,7%) foram considerados como sarcopênicos e 5 (6,8%) sarcopênicos grave (TABELA 7).

**Tabela 7.** Caracterização da massa muscular esquelética em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)

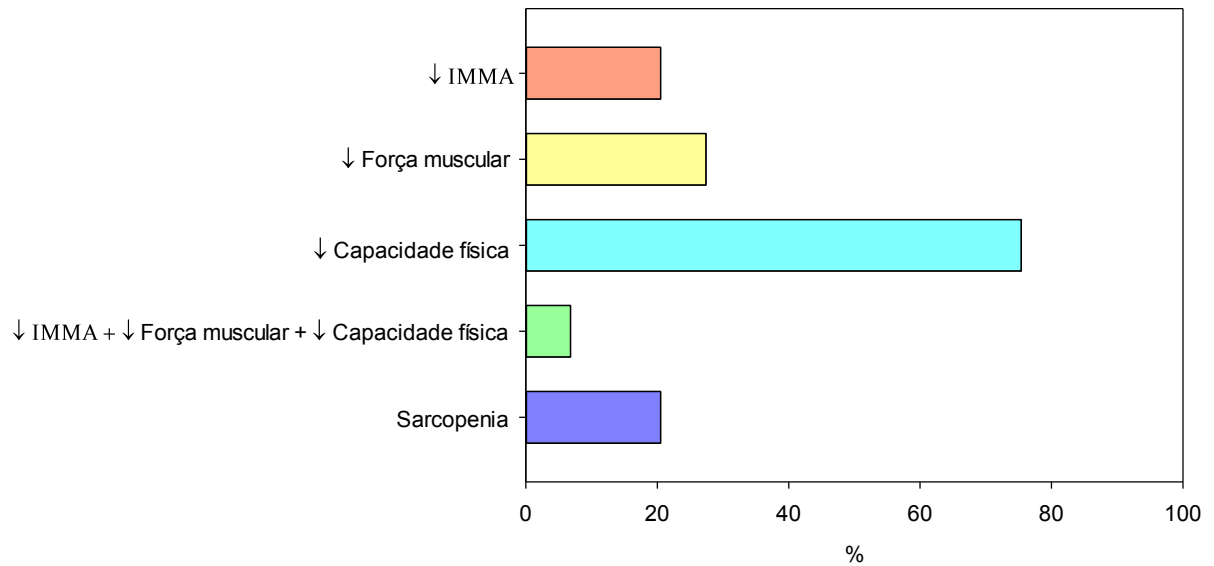
FPM (kg)	28,8±16,1
Decréscimo de força	20(27,4)
TC6 (m)	440±77,4
Marcha de caminhada (m/s)	1,22±0,21
Redução da capacidade física	55(75,4)
IMMA (kg/m <sup>2</sup> )	7,26±1,53
Decréscimo de massa muscular	15(20,5)
Sarcopenia	
Ausente	58(79,5)
Sarcopenia	10(13,7)
Sarcopenia grave	5(6,8)

FPM: Força de Preensão Manual; TC6: Teste de Caminhada de 6 minutos; IMMA: Índice de Massa Muscular Apendicular

Dados expressos em média±DP e n (%).

\*Marcha de caminhada baseada na distância percorrida ao longo de 4m.

A caracterização dos pacientes segundo critérios utilizados para definição de sarcopenia está representada na **FIGURA 2**.



**Figura 2.** Caracterização dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais segundo critérios utilizados para definição de sarcopenia (n= 73)

A caracterização geral dos pacientes de acordo com a presença ou não de sarcopenia está apresentada na **TABELA 8**. Não foram identificadas diferenças entre os grupos segundo as variáveis analisadas.

**Tabela 8.** Características gerais dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com a presença ou não de sarcopenia (n= 73)

	<b>Sarcopênicos (n= 15)</b>	<b>Não Sarcopênicos (n= 58)</b>	<b>p</b>
<b>Idade (anos)</b>	43(29,5-57,5)	45,5(39-55)	0,69
<b>Sexo</b>			
Feminino	12(80)	37(63,8)	0,36
Masculino	3(20)	21(36,2)	
<b>Diagnóstico</b>			
Doença de Crohn	9(60)	25(43,1)	0,38
Retocolite Ulcerativa	6(40)	33 (56,9)	
<b>Atividade da Doença</b>			
Atividade Clínica	0	5(8,6)	0,57
Remissão	15(100)	54(91,4)	
<b>Etilismo</b>			
Sim	5(33,3)	21(36,2)	0,92
Não	10(66,7)	37(63,8)	
<b>Tabagismo</b>			
Sim	0	7(12,1)	0,33
Não	15(100)	51(87,9)	
<b>Estilo de Vida</b>			
Ativo	6(40)	18(31,0)	0,38
Sedentário	10(60)	40(69,0)	
<b>Etnia</b>			
Caucasiano	15(100)	53(91,4)	0,57
Não Caucasiano	0	5(8,6)	

Dados expressos em mediana e quartis (Q1-Q3) e n (%).

Testes:  $\chi^2$  ou Exato de Fisher e t ou Mann Whitney

p $\leq$  0,05

Foram observadas diferenças nos parâmetros laboratoriais de hemoglobina ( $12,7\pm 1,60\text{g/dL}$  vs  $13,7\pm 1,51\text{g/dL}$ ,  $p= 0,025$ ), hematócrito ( $38,0\pm 4,34\%$  vs  $40,8\pm 4,71\%$ ,  $p= 0,04$ ) e albumina ( $3,92\pm 0,44\text{g/dL}$  vs  $4,22\pm 0,38\text{g/dL}$ ,  $p= 0,009$ ) entre os grupos de sarcopênicos e não sarcopênicos, respectivamente, sendo maiores para estes últimos (TABELA 9).

**Tabela 9.** Parâmetros laboratoriais avaliados nos pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com a presença ou não de sarcopenia (n= 73)

	Sarcopênicos (n= 15)	Não Sarcopênicos (n= 58)	<i>p</i>
Hb (g/dL)	12,7±1,60	13,7±1,51	<b>0,025</b>
Ht (%)	38,0±4,34	40,8±4,71	<b>0,04</b>
Alb (g/dL)	3,92±0,44	4,22±0,38	<b>0,009</b>
PCR (mg/dL)	1,20(0,50-2,67)	0,55(0,50-1,90)	0,19
VHS (mm/h)	18,0(17,0-34,0)	22,5(15,0-37,0)	0,70

Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; Alb: albumina sérica; PCR: Proteína C-Reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação

Dados expressos em média±DP e n (%) ou mediana e quartis (Q1-Q3).

Teste t ou Mann Whitney

$p\leq 0,05$



A concentração sérica de 25(OH)D foi inferior em indivíduos sarcopênicos quando comparados aos não sarcopênicos (25,5(23,6-30,0)ng/mL vs 30,5(26,3-37,9)ng/mL,  $p= 0,027$  respectivamente). Não foram identificadas diferenças quanto às demais variáveis relacionadas ao estado nutricional de 25(OH)D entre os pacientes de acordo com a presença ou não de sarcopenia (TABELA 10).

**Tabela 10.** Caracterização do estado nutricional de 25(OH)D dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com a presença ou não de sarcopenia (n= 73)

	Sarcopênicos (n= 15)	Não Sarcopênicos (n= 58)	<i>p</i>
25(OH)D (ng/mL)	25,5(23,6-30,0)	30,5(26,31-37,9)	<b>0,027</b>
Hipovitaminose D			
Sim	1(6,66)	2(3,44)	0,50
Não	14(93,3)	56(96,5)	
Período de coleta			
Verão	13(86,6)	18(31,1)	0,21
Não Verão	2(13,3)	40(68,9)	
Exposição Solar (pontos)	12,9±6,23	12,3±4,79	0,66

25-(OH)D (ng/mL): 25-hidroxivitamina D

Dados expressos em média±DP e n (%)ou mediana e quartis (Q1-Q3).

Testes:  $\chi^2$  ou Exato de Fisher e t ou Mann Whitney

$p \leq 0,05$

A comparação entre as variáveis de composição corporal mostrou que, pacientes sarcopênicos apresentaram peso corporal menor ( $59,1 \pm 9,3 \text{ kg}$  vs  $73,4 \pm 11,6 \text{ kg}$ ,  $p < 0,001$ ), valores reduzidos de CMO ( $1,70 \pm 0,29 \text{ kg}$  vs  $2,00 \pm 0,29 \text{ kg}$ ,  $p = < 0,001$ ) e CMO ajustado ( $0,65(0,58-0,75)$  vs  $0,77(0,68-0,71)$ ,  $p = < 0,001$ ) MMC ( $39,9(32,0-44,8) \text{ kg}$  vs  $46,4(41,7-55,4) \text{ kg}$ ,  $p < 0,001$ ) e MMA ( $13,7(11,9-14,6) \text{ kg}$  vs  $20,0(16,5-24,4)$ ,  $p < 0,001$ ), além de menor IMC ( $23,0 \pm 3,53 \text{ kg/m}^2$  vs  $27,8 \pm 4,22$ ,  $p < 0,001$ ) quando comparados aos indivíduos não sarcopênicos (TABELA 11).

**Tabela 11.** Variáveis de composição corporal dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com a presença ou não de sarcopenia (n= 73)

	Sarcopênicos (n= 15)	Não Sarcopênicos (n= 58)	p
Peso (kg)	59,1±9,3	73,4±11,6	<0,001
Estatura (m)	1,58(1,54-1,63)	1,62(1,57-1,69)	0,08
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,0± 3,53	27,8±4,22	<0,001
MGC (kg)	20,7±6,12	24,7±7,44	0,06
MGA (kg)	10,8±3,76	12,6±3,95	0,13
MMC (kg)	39,9(32,0-44,8)	46,4(41,7-55,4)	<0,001
MMA (kg)	13,7(11,9-14,6)	20,0(16,5-24,4)	<0,001
CMO (kg)	1,70±0,29	2,00±0,29	<0,001
CMO <sup>1</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	0,65(0,58-0,75)	0,77(0,68-0,81)	<0,001
DMO (g/cm <sup>3</sup> )	0,96±0,10	1,03±0,08	0,01

IMC: Índice de Massa Corporal; MGC: Massa de Gordura Corporal; MGA: Massa de Gordura Apendicular; MMC: Massa Magra Corporal; MMA: Massa Magra Apendicular; DMO: Densidade Mineral Óssea

Dados expressos em média±DP ou mediana e quartis (Q1-Q3).

Teste t ou Mann Whitney

<sup>1</sup>CMO ajustado por estatura

p ≤ 0,05

Pacientes com sarcopenia apresentaram massa muscular (5,5(4,9-5,6)kg/m<sup>2</sup> vs 7,5(6,8-8,4) kg/m<sup>2</sup>, p< 0,001) inferior quando comparados ao grupo de não sarcopênicos. A força muscular avaliada pela força de prensão manual (20,0(18,0-27,5)kg vs 27,0(20,0-36,0)kg, p= 0,06) e a capacidade física avaliada pela distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos não diferiram entre os grupos (420(367-465)m vs 450(380-510)m, p= 0,33) (TABELA 12).

**Tabela 12.** Caracterização da massa muscular esquelética em pacientes com doenças inflamatórias intestinais de acordo com a presença ou não de sarcopenia (n= 73)

	<b>Sarcopênicos (n= 15)</b>	<b>Não Sarcopênicos (n=58)</b>	<b>p</b>
FPM (kg)	20,0(18,0-27,5)	27,0(20,0-36,0)	0,06
TC6 (m)	420(367-465)	450(380-510)	0,33
IMMA (kg/m <sup>2</sup> )	5,5(4,9-5,6)	7,5(6,8-8,4)	<b>&lt;0,001</b>

FPM: Força de Prensão Manual; TC6: Teste de Caminhada de 6 minutos; IMMA: Índice de Massa Muscular Apendicular

Dados expressos em mediana ou quartis (Q1-Q3).

Teste t ou Mann Whitney

p≤ 0,05

A análise de regressão logística múltipla mostrou que o aumento de 1ng de 25(OH)D protege cerca de 11% contra o risco de depleção da massa muscular esquelética e presença de sarcopenia em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, tanto no modelo cru (0,90 (0,83-0,99),  $p= 0,041$ ) quanto nos modelos ajustados por diagnóstico (0,90 (0,82-0,99),  $p= 0,036$ ) e por todas as variáveis (0,90 (0,82-0,99),  $p= 0,048$ ) (**TABELA 13**). Não foram observadas associações entre a ingestão alimentar de calciferol (ajustada para energia ou não), nível de exposição solar e variáveis da massa muscular esquelética nos modelos cru e ajustado (**TABELAS 14, 15 e 16**).

**Tabela 13.** Análise de regressão logística ou análise de regressão logística múltipla para avaliar associações entre variáveis dependentes (Índice de massa muscular apendicular ou força muscular ou capacidade física ou presença de sarcopenia) e concentração sérica de 25(OH)D (ng/mL) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)

Variável	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
IMMA	<b>0,90 (0,83-0,99)*</b>	0,91 (0,83-1,00)	<b>0,90 (0,82-0,99)*</b>	<b>0,90 (0,82-0,99)*</b>
Força Muscular	0,99 (0,94-1,05)	1,00 (0,94-1,06)	0,99 (0,94-1,05)	1,00 (0,94-1,06)
Capacidade física	1,01 (0,95-1,08)	1,01 (0,95-1,08)	1,01 (0,95-1,08)	1,01 (0,95-1,08)
Sarcopenia	<b>0,90 (0,82-0,99)*</b>	0,91 (0,83-1,00)	<b>0,90 (0,81-0,99)*</b>	<b>0,90 (0,82-0,99)*</b>

IMMA: Índice de Massa Muscular Apendicular

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D

Modelo 1= cru

Modelo 2= ajustado por sexo e idade

Modelo 3= ajustado por diagnóstico

Modelo 4= ajustado por sexo, idade e diagnóstico

\*p <0,05

**Tabela 14.** Análise de regressão logística ou análise de regressão logística múltipla para avaliar associações entre variáveis dependentes (Índice de massa muscular apendicular ou força muscular ou capacidade física ou presença de sarcopenia) e ingestão de calciferol ( $\mu\text{g}$ ) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)

Variável	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
IMMA	1,07 (0,95-1,20)	1,08 (0,95-1,23)	1,08 (0,96-1,23)	1,09 (0,95-1,24)
Força Muscular	0,99 (0,87-1,13)	0,98 (0,86-1,14)	0,99 (0,87-1,13)	0,99 (0,86-1,14)
Capacidade física	1,30 (0,94-1,82)	1,34 (0,94-1,90)	1,38 (0,97-1,96)	1,01 (0,95-1,08)
Sarcopenia	1,07 (0,95-1,20)	1,08 (0,95-1,22)	1,08 (0,95-1,22)	1,09 (0,95-1,24)

IMMA: Índice de Massa Muscular Apendicular

Modelo 1= cru

Modelo 2= ajustado por sexo e idade

Modelo 3= ajustado por diagnóstico

Modelo 4= ajustado por sexo, idade e diagnóstico

\*p <0,05

**Tabela 15.** Análise de regressão logística ou análise de regressão logística múltipla para avaliar associações entre variáveis dependentes (Índice de massa muscular apendicular ou força muscular ou capacidade física ou presença de sarcopenia) e escore de exposição solar (pontos) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)

Variável	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
IMMA	1,02 (0,91-1,15)	1,06 (0,93-1,21)	1,03 (0,92-1,16)	1,07 (0,94-1,22)
Força Muscular	0,93 (0,94-1,03)	0,96 (0,86-1,07)	0,99 (0,87-1,13)	0,96 (0,86-1,07)
Capacidade física	0,99 (0,89-1,11)	0,98 (0,87-1,10)	1,00 (0,90-1,11)	0,99 (0,88-1,11)
Sarcopenia	1,02 (0,91-1,15)	1,06 (0,93-1,21)	1,03 (0,91-1,16)	1,07 (0,94-1,22)

IMMA: Índice de Massa Muscular Apendicular

Modelo 1= cru

Modelo 2= ajustado por sexo e idade

Modelo 3= ajustado por diagnóstico

Modelo 4= ajustado por sexo, idade e diagnóstico

\*p <0,05

**Tabela 16.** Análise de regressão logística ou análise de regressão logística múltipla para avaliar associações entre variáveis dependentes (Índice de massa muscular apendicular ou força muscular ou capacidade física ou presença de sarcopenia) e ingestão de calciferol ajustado pela energia<sup>1</sup> ( $\mu\text{g}$ ) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (n= 73)

Variável	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
IMMA	1,09 (0,96-1,24)	1,10 (0,96-1,25)	1,10 (0,97-1,26)	1,11 (0,97-1,28)
Força Muscular	1,01 (0,89-1,15)	1,01 (0,88-1,16)	1,01 (0,89-1,15)	1,01 (0,88-1,16)
Capacidade física	1,34 (0,93-1,93)	1,38 (0,94-2,04)	1,42 (0,96-2,10)	1,48 (0,97-2,23)
Sarcopenia	1,08 (0,94-1,23)	1,08 (0,94-1,24)	1,09 (0,95-1,25)	1,10 (0,95-1,27)

IMMA: Índice de Massa Muscular apendicular  
 Modelo 1= cru  
 Modelo 2= ajustado por sexo e idade  
 Modelo 3= ajustado por diagnóstico  
 Modelo 4= ajustado por sexo, idade e diagnóstico  
<sup>1</sup> Willett (1998) <sup>(55)</sup>  
 \*p <0,05



*Discussão*



## **I. Caracterização da amostra quanto à gravidade, extensão e comportamento da doença, perfil inflamatório e medicações utilizadas:**

Em nossa amostra, a maioria dos participantes era jovem, pertencente ao sexo feminino e portador da RCU. Constatamos que grande parte apresentava-se em remissão clínica, que pode ser evidenciado tanto pela baixa pontuação obtida nos escores de atividade para DC e RCU quanto pela normalidade dos parâmetros laboratoriais relacionados ao perfil inflamatório. Em nosso estudo foram inclusos pacientes que apresentavam seguimento ambulatorial o que pode explicar melhores índices de atividade clínica da doença. Entretanto, observamos que os pacientes com RCU apresentavam a pancolite e os portadores de DC exibiam acometimento em região colônica e ileocólica, com comportamento penetrante e estenosante, cujas manifestações sugerem a presença das formas graves da doenças. Tendo em vista que o nosso ambulatório constitui centro de referência para inúmeros municípios que compõem a região, é provável que a prevalência dos casos mais complexos e em acompanhamento seja superior à dos casos menos graves.

## **II. Alterações da composição corporal em pacientes com doenças inflamatórias intestinais**

Os nossos achados indicaram a prevalência de 20,5% de sarcopenia nos pacientes em remissão clínica da doença, diferente de Schneider et al. (2008)<sup>(33)</sup> que avaliaram pacientes com DC em remissão clínica e detectaram uma prevalência de 60% de sarcopenia. Nestes pacientes, o IMMA também foi menor quando comparado ao grupo controle ( $6.0 \pm 1.1$  versus  $6.5 \pm 1.2$ ;  $P < 0.05$ ). Os indivíduos sarcopênicos apresentaram menor IMC, massa magra corporal e DMO comparados aos não-sarcopênicos. Da mesma forma em nosso estudo, o valor do IMMA foi inferior quando comparados os dois grupos. Como esperado, os pacientes com sarcopenia exibiram menor massa magra corporal além de menor peso corporal e IMC.

O decréscimo na função muscular e diminuição na capacidade física constituem fatores determinantes para a definição de sarcopenia, segundo os critérios utilizados no presente estudo. O decréscimo de força foi observado em 27,4% da amostra e o valor das aferições foi equivalente a  $28,8 \pm 16,1$ kg, o que indica valores reduzidos ao encontrado na literatura. Estudo realizado por Valentini et al. (2008)<sup>(56)</sup> com 144 pacientes com DII em remissão clínica, mostrou que pacientes com DC e RCU apresentaram valores de FPM iguais

a 32,8 kg, (26,0–41,1) e 31,0 kg, (27,3–37,8), respectivamente. E apresentaram valores menores quando comparados aos controles saudáveis (36.0 (31.0;52.0) kg).

Em nosso estudo a capacidade física foi avaliada pelo teste de caminhada de 6 minutos. Verificamos que grande parte da amostra, cerca de 75%, apresentou redução na capacidade física, comparada à distância estimada por equação de regressão que envolveu a utilização de dados de idade, estatura e IMC. No entanto, não observamos qualquer alteração ao avaliarmos a marcha de caminhada. É preciso considerar que utilizamos o valor de referência para marcha de caminhada prevista para a distância de 4m. Sabidamente outras metodologias poderiam ser empregadas para avaliar a capacidade física. Porém, valores de referência que sejam compatíveis com pacientes com doenças inflamatórias intestinais não foram evidenciados na literatura.

### III. Aspectos relacionados ao estado nutricional de vitamina D

A dosagem sérica de 25(OH)D é o marcador usado para definir o estado nutricional relacionado à vitamina D. A deficiência da vitamina D segundo James (2008) <sup>(57)</sup> é estimada em um milhão de indivíduos no mundo todo, principalmente nos idosos. A frequência de deficientes em vitamina D, entre homens e mulheres dos Estados Unidos, Canadá e Europa, é estimada em 20-100%, quando considerado os valores de referencia do Institute of Medicine (<20 ng/ml) <sup>(21)</sup>. No Brasil, estudos realizados recentemente têm revelada alta prevalência de hipovitaminose D em diferentes populações. Estudo realizado em Porto Alegre com médicos residentes identificou 57% dos participantes apresentaram 25(OH)D sérica < 20 ng/mL <sup>(58)</sup>. Em estudo realizado em Belo Horizonte, identificou 42,4% de indivíduos com hipovitaminose D <sup>(59)</sup>. Outro estudo realizado em São Paulo <sup>(60)</sup> avaliou indivíduos entre 18 e 90 anos após o inverno. Estes pesquisadores identificaram a prevalência de hipovitaminose D de 77,4%. Fidelix (2014) <sup>(61)</sup> em estudo na cidade de Botucatu encontrou 34,5% da população estudada (mulheres sadias, fumantes e ex-fumantes) com hipovitaminose D. No presente estudo, observamos baixa frequência de hipovitaminose D nos pacientes com DII (apenas 4% da amostra). Na população estudada, a concentração sérica foi equivalente a 31,2±8,9ng/mL, considerada suficiente para a maioria dos pacientes avaliados conforme recomendações preconizadas pelo Institute of Medicine (2011) <sup>(20)</sup> e o risco de hipovitaminose foi observado em apenas 3 pacientes. O encontro de baixa frequência de hipovitaminose D no grupo de pacientes com DII foi inesperado e também diferente de outros estudos em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. Por exemplo, estudo realizado por Souza et al. (2008) <sup>(23)</sup>

em que verificaram valores de 25(OH)D para pacientes com DC ( $25,9 \pm 8,2 \text{ ng/mL}$ ) e RCU ( $21,8 \pm 8 \text{ ng/mL}$ ) menores que controles saudáveis ( $34,4 \pm 12,8 \text{ ng/mL}$ ) e estudo de Ulitsky et al. (2011) <sup>(2)</sup> que mostraram que 49,8% dos pacientes estudados apresentaram deficiência de vitamina D, dos quais, 10,9% exibiram um deficiência grave.

Concentrações séricas adequadas de vitamina D estão associadas principalmente à ingestão alimentar adequada e à exposição da pele à radiação ultravioleta de maneira regular e segura. Obter informações quanto ao período de exposição e a influência da variação sazonal, bem como sobre a ingestão dietética são fundamentais para interpretar a concentração sérica da vitamina D.

A exposição solar avaliada pelo questionário proposto por Palacios et al. (2012) <sup>(52)</sup> recebe pontuações de seis perguntas e os valores vão de “0”, nenhuma exposição a 38 pontos que significaria alta exposição. No presente estudo, os pacientes apresentaram exposição solar avaliada pela pontuação obtida no questionário igual à  $12,5 \pm 5,1$  pontos. Estes dados mostram uma pequena exposição solar. Entretanto, o valor do questionário de exposição solar dos pacientes com DII é semelhante ao valor do questionário de outros grupos de pessoas (mulheres saudáveis, fumantes e de ex-fumantes) que vivem na mesma região <sup>(61)</sup>. Com relação à ingestão alimentar de vitamina D, verificamos elevada prevalência de inadequação da ingestão de calciferol (95%). Este achado é semelhante a estudos realizados em indivíduos saudáveis que observaram a prevalência de inadequação de 98,6 a 100% <sup>(62,63)</sup>. Assim, as fontes de vitamina D podem ser consideradas inadequadas para a manutenção do estado da vitamina D na DII. Esta situação é a mesma que ocorre nos indivíduos saudáveis.

Sabe-se que a principal fonte de vitamina D é exposição à luz solar. Porém, nos meses de inverno, mesmo se a luz solar for abundante, hábitos culturais e estilo de vida interferem na síntese. Durante o inverno as pessoas usam mais roupas e gastam menos tempo ao ar livre. Diminuindo assim, a exposição a luz solar e conseqüentemente a síntese de vitamina D. A variação sazonal pouco interferiu nas concentrações séricas da vitamina D nos pacientes com DII, uma vez que grande parte das avaliações foi realizada na primavera, outono ou inverno, períodos em que tanto a incidência da radiação solar quanto a exposição dos indivíduos é limitada.

A concentração sérica de 25(OH)D pode estar associada, também, a fatores como idade e cor da pele. Com o envelhecimento a quantidade de 7-deidrocolesterol na derme começa a decair, reduzindo em 75% a capacidade dos raios UVB de induzir a síntese cutânea de vitamina D e grupos étnicos com pele escura requerem proporcionalmente maior tempo de exposição solar para sintetizar a mesma quantidade de vitamina D quando comparados às

pessoas com pele mais clara. Estes fatores não estão presentes nos pacientes com DII. A idade média é de  $45,3 \pm 11,4$  anos, e 93,2% dos pacientes eram caucasianos e podem estar contribuindo com maior síntese e concentração sérica de vitamina D.

A inflamação é descrita como fator de diminuição da concentração sérica de vitamina D. Estudo realizado por Joseph et al. (2009) <sup>(24)</sup> sugerem que as concentrações séricas de vitamina D possam estar relacionadas à atividade clínica da doença, pois constataram que a maior atividade da doença em pacientes com DC foi correlacionada negativamente à concentração sérica de 25(OH)D. Em nossa amostra de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, a maioria dos indivíduos encontrava-se em remissão clínica da doença.

Outro fator que poderia estar influenciando a dosagem sérica de vitamina D é o tabagismo. Supervía et al (2006) <sup>(64)</sup> identificou concentrações de 25(OH)D superiores em mulheres tabagistas em relação as não tabagistas. No presente estudo, o tabagismo foi encontrado em 9,7% dos pacientes com DII. Desta maneira, este conjunto de fatores (idade, cor da pele, remissão clínica da doença e tabagismo) podem explicar as concentrações séricas adequadas da vitamina D neste grupo de pacientes.

#### **IV. Associação entre concentração sérica de vitamina D e alterações musculares**

No presente estudo, observou-se que a elevação na concentração sérica de 25(OH)D constitui fator de proteção contra o risco de depleção de massa muscular esquelética e presença de sarcopenia em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. A vitamina D apresenta reconhecidamente importante papel no metabolismo ósseo e na homeostase cálcio-fósforo em nosso organismo. Além disso, estudos mais recentes sugerem que a vitamina possa colaborar também com efeitos extraósseos através de seus receptores encontrados em diferentes tecidos não relacionados ao metabolismo ósseo e do cálcio, denotando outras funções biológicas da vitamina D. Gilsanz et al. (2010) <sup>(65)</sup> sugerem que os efeitos da vitamina D possam estar relacionados tanto a um efeito direto sobre a massa muscular quanto indiretamente pelos efeitos secundários da vitamina no desenvolvimento da função muscular.

Porém, os mecanismos básicos da vitamina D sobre a força muscular ainda não estão completamente compreendidos. Em seu levantamento, Barillaro et al. (2013) <sup>(66)</sup> sugeriram que a vitamina D pode estar relacionada à função muscular de inúmeras maneiras: i) ao favorecer o anabolismo muscular, com aumento da síntese protéica e consequente crescimento celular no músculo esquelético pela ativação de seu receptor; ii) pelo efeito sob

as fibras musculares, especialmente no número e tamanho de fibras tipo II; iii) na regulação dos processos metabólicos e transcricionais; iv) através de sua potencial capacidade anti-inflamatória, considerando a inflamação como principal causa e fator de progressão da sarcopenia.

Janssen et al. (2013) <sup>(67)</sup> verificaram que elevadas concentrações séricas de 25(OH)D, sobretudo acima de 60nmol/L, estão associados com aumento de 79,6g de massa muscular por nmol/L (95% CI 40.8-118.4,  $P < .01$ ), 0,09kg de força muscular por nmol/L (95% CI 0.045-0.141,  $P < .01$ ) e 0.02 pontos de capacidade física por nmol/L (95% CI 0.005-0.032,  $P < .01$ ), após ajuste por vários confundidores. Abaixo deste limiar, as associações foram atenuadas. Marantes et al. (2011) <sup>(68)</sup> não encontraram associação consistente entre a concentração de 25(OH)D baseadas na distribuição em quartis e medidas de força ou massa muscular em 667 indivíduos avaliados.

Certamente, a manutenção das concentrações adequadas da vitamina D em pacientes com doenças inflamatórias intestinais parecem imprescindíveis não somente para o metabolismo ósseo, como também para função muscular. Na população de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, a identificação precoce de alterações na massa muscular esquelética, possibilitaria a formulação de estratégias e melhor planejamento quanto à prevenção bem como possíveis formas de tratamento da sarcopenia. A perda de massa muscular nesses pacientes apresenta grande relevância, visto que pode acarretar maiores prejuízos na qualidade de vida desses pacientes, além das manifestações clínicas ocasionadas pela doença em curso.

*Conclusão*



A elevação na concentração sérica de 25(OH)D constitui fator de proteção contra o risco de depleção da massa muscular esquelética e presença de sarcopenia em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

- Os pacientes eram portadores das formas mais graves da DC e da RCU, que pode ser evidenciado tanto pela extensão quanto pelo comportamento da doença, porém apresentavam remissão clínica.
- Identificamos menor frequência de sarcopenia, segundo os critérios utilizados.
- Verificamos baixa frequência de hipovitaminose D.



*Referências*



1. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009; 15:2570-2578.
2. Ulitsky A, Ananthkrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadvornova Y, Binion DG, Issa M.. Vitamin D Deficiency in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Association With Disease Activity and Quality of Life. *JPEN*. 2011; 35(3):308-316.
3. Walsh A, Mabee J, Trivedi K. Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Office Pract*. 2011; 38:415-432.
4. Latella G.; Papi C. Crucial steps in the natural history of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:3790-3799.
5. Pontes RWA, Miszputen SJ, Ferreira-Filho OF, Miranda C, Ferraz MB. Qualidade de vida em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal: tradução para o português e validação do questionário “Inflammatory Bowel Disease Questionnaire” (IBDQ). *Arq Gastroenterol*. 2004; 41:137-143.
6. Burgos MGPA, Salviano FN, Belo GMS, Bion FM. Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo em terapia nutricional? *Rev Bras Nutr Clin*. 2008; 23:184-9.
7. Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 7(10):652-9.
8. Pearson C. Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Advanced NT*. 2004; 100:86-90.
9. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1504–1517.
10. Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Digest Liver Dis*. 2012; 45:269-276.

11. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel disease, in Midwestern of São Paulo state, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46:20-25.
12. Biondo-Simões MLP, Mandelli KK, Pereira MAC, Faturi JL. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão. *Rev Bras Coloproct*. 2003; 23:172-182.
13. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67: 373–8.
14. Muszkat P, Maeda SS, Castro ML. Deficiência adquirida de vitamina D. *Rev Paulista de Reumatologia*. 2011; 10:67-79.
15. Raman M, Milestone AN, Walters JR, Hart AL, Ghosh S. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal câncer. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011; 4:49-62.
16. O'Mahony L, et al. The Potential Role of Vitamin D Enhanced Foods in Improving Vitamin D Status. *Nutrients*. 2011; 3:1023-1041.
17. Adorini A, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008; 4:404-12.
18. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de Vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol*. 2010; 50:67-80.
19. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009; 39:365-79
20. IOM. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The National Academies Press. 2011; 1132.

21. Holick MF, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al, Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(7): 1911-30.
22. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Arch Intern Med*. 2008; 168:1629-37.
23. Souza HN, et al. Níveis Baixos de 25-Hidroxivitamina D (25OHD) em Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal e sua Correlação com a Densidade Mineral Óssea. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52:684-691.
24. Joseph AJ, George B, Pulimood AB, Seshadri MS, Chacko A. 25 (OH) vitamin D level in Crohn's disease: association with sun exposure & disease activity. *Indian J Med Res*. 2009; 130:133-7.
25. Jorgensen SP, Hvas CL, Agnholt J, et al. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. *J Crohns Colitis*. 2013; 7:e407–e413.
26. Bours PHA, Wieldres JPM, Vermeijden JR, Wiel, A. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in adult patients with inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int*. 2011; 22:2857-67.
27. Garg M, Lubel JS, Sparrow MP, Holt SG, Gibson PR. Review article: vitamin D and inflammatory bowel disease – established concepts and future directions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36:324-44.
28. Cipriani C, Pepe J, Piemonte S, Colangelo L, Cilli M, Minisola S. Vitamin D and Its Relationship with Obesity and Muscle. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014:841248.
29. Yaxley A, Miller MD. The Challenge of Appropriate Identification and Treatment of Starvation, Sarcopenia, and Cachexia: A Survey of Australian Dietitians. *J Nutr Metabol*. 2011; 2011:1-6.

30. Silva AF, Schieferdecker MEM, Rocco CS, Amarante HMBS. Relação entre estado nutricional e atividade inflamatória em pacientes com doença inflamatória intestinal. *Arq Bras Cir Dig.* 2010; 23:154-158.
31. Von Haeling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010; 1:129-133.
32. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39:412-23.
33. Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, Wiroth JB, Zeanandin G, Arab K, Hébuterne X. Sarcopenia Is Prevalent in Patients with Crohn's Disease in Clinical Remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1562-1568.
34. Narici MV, Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull.* 2010; 95:139-59.
35. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis JA, Rizzoli R, Sayer AA, Sieber CC, Kaufman JM, Abellan van Kan G, Boonen S, Adachi J, Mitlak B, Tsouderos Y, Rolland Y, Reginster JY. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int.* 2012; 23:1839-48.
36. Morley JE, Kim MJ, Haren MT, Kevorkian R, Banks WA. Frailty and the aging male. *Aging Male.* 2005; 8:135-40.
37. Bijlsma AY, Meskers CGM, Ling CHY, Narici M, Kurrle SE, Cameron ID, Westendorp RGJ, Maier AB. Defining sarcopenia: the impact of different diagnostic criteria on the prevalence of sarcopenia in a large middle aged cohort. *Age (Dordr).* 2013; 35:871-81.

38. Haderslev KV, Haderslev PH, Staun M. Accuracy of body composition measurements by dual energy X-ray absorptiometry in underweight patients with chronic intestinal disease and in lean subjects. *Dyn Med*. 2005; 4:1-5.
39. Kohrt WM. Preliminary evidence that DEXA provides accurate assessment of body composition. *Journal of Applied Physiology*. 1998:372-377.
40. Rocha R, et al. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. *British Journal of Nutrition*. 2009; 101:676–679, 2009.
41. Wiroth JB, Filippi J, Schneider SM, Al-Jaouni R, Horvais N, Gavarry O, Bermon S, Hébuterne X. Muscle performance in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: 296-303.
42. Schroeder KW, Tremaine W J, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1625–1629.
43. Best, WR, et al. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology*. 1976; 70:439-44.
44. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1998 (Reports of WHO).
45. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, Cederholm T, Chandler J, De Meynard C, Donini L, Harris T, Kannt A, Keime Guibert F, Onder G, Papanicolaou D, Rolland Y, Rooks D, Sieber C, Souhami E, Verlaan S, Zamboni M. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12:249–256.
46. Mendes J, Azevedo A, Amaral TF. Força de preensão da mão – quantificação, determinantes e utilidade clínica. 2013; 27:115-120.

47. Schlüssel MM, Anjos LA, Vasconcellos MTL, Kac G. Referente values of handgrip dynamometry of health adults: A populatin-based study. *Clin Nutr.* 2008; 27:601-7.
48. Laurentani F, Russo C, Bandinelli S et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003; 95:1851–60.
49. AMERICAN THORACIC SOCIETY. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:111–117.
50. Soares MR, Pereira CAC. Teste de caminhada de 6 minutos: valores de referência para adultos saudáveis no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2011;37:576-583.
51. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira L, Braggion G. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Atividade Física & Saúde.* 2001; 6:5-18.
52. Palacios C, Gil K, Pérez CM, Joshipura K. Determinants of Vitamin D Status Among Overweight and Obese Puerto Rican Adults. *Ann Nutr Metab.* 2012; 60:35-43.
53. Fisberg RM, Slater B, Marchiori DML, Martini LA. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas. São Paulo: Manole, p. 1-31, 2005.
54. Slater B, Marchioni DL, Fisberg RM. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrients. *Rev Saúde Pública.* 2004; 38(4):599-605.
55. Willett W, Stampfer M. Implications of Total Energy Intake for Epidemiologic Analyses. In: Willett W. *Nutritional Epidemiology.* USA: Oxford University Press; 1998. p. 273-301.
56. Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J, Pirlich M, Lochs H. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn’s disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition.* 2008; 24:694-702.

57. James WP. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr Rev*, 2008. 66(10 Suppl 2): S213-7.
58. Premaor MO, P.P., Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, et al, Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general Hospital in Southern Brazil. *J Endocrinol Invest*. 2008. 31: 991-5.
59. Silva BCC, C.B., Fujii JB, Dias EP, Soares MMS, Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52:482-8.
60. Unger MD, C.L., Titan SM, Magalhães MCT, Sasaki AL, Dos Reis LM, et al, Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr*. 2010; 29:784-8.
61. Fidélis MP. Vitamina D em mulheres adultas fumantes e ex-fumantes: ingestão, concentração sérica e associação com variáveis cardiográficas. 2014; 1-80.
62. Martini LA, Verly EJr, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-São Paulo. *Nutrition*. 2013; 29:845-50.
63. Araújo MC, Bezerra IN, Barbosa FS, Junger WL, Yokoo EM, Pereira RA, Sichieri R. Consumo de macronutrientes e ingestão de micronutrientes em adultos. *Rev Saúde Pública* 2013; 47(1 Supl):177S-89S.
64. Supervía A, Nogués X., Enjuanes A, Vila J, Mellibovsky L, Serrano S, et al, Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006; 6: 234-41.
65. Gilsanz V, Kremer A, Mo AO, Wren TAL, Kremer R. Vitamin D Status and Its Relation to Muscle Mass and Muscle Fat in Young Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95:1595–1601.



66. Barillaro C, Liperoti R, Martone AM, Onder G, Landi F. The new metabolic treatments for sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2013; 25:119-127.
67. Janssen HCJP, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, van der Schouw. Determinants of vitamin D status in healthy men and women aged 40–80 years. *JAMDA*. 2013; 14: 627.e13e627.e18.
68. Marantes I, Achenbach MS, Atkison EJ, Khosla S, Melton LJ, Amin S. Is Vitamin D a Determinant of Muscle Mass and Strength? *J Bone Miner Res*. 2011; 26: 2860–2871.

*Apêndices*



## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

NOME: \_\_\_\_\_ RG/HC: \_\_\_\_\_

O Sr. (ª) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “Associação entre concentração sérica de vitamina D e alterações da massa muscular em pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais” de responsabilidade da pesquisadora Fernanda Futino Gondo.

Leia este documento e, qualquer dúvida, pergunte à pesquisadora responsável antes de assiná-lo. O Sr. (ª) receberá uma cópia deste documento assinado e datado com todas as informações a respeito do estudo.

Sabendo da importância do estado nutricional para a manutenção das funções básicas do organismo e também sua influência na qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com Doenças Inflamatórias Intestinais (Retocolite Ulcerativa ou Doença de Crohn), este estudo tem como objetivo verificar a associação da concentração sanguínea de Vitamina D e a presença de possíveis alterações musculares nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

As Doenças Inflamatórias Intestinais são doenças crônicas que podem ser ocasionadas pela interação entre inúmeros fatores (genéticos, ambientais e imunológicos), caracterizadas por um intenso processo inflamatório não controlado da parede intestinal, cujas formas mais comuns são a Retocolite Ulcerativa e a Doença de Crohn. O curso das doenças pode variar na população, uma vez que alguns pacientes seguem estáveis com longos períodos sem atividade da doença, enquanto outros apresentam a doença com muito mais intensidade.

Serão realizadas avaliações clínica, nutricional e laboratorial pela equipe multiprofissional do ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais da Faculdade de Medicina de Botucatu. Após esclarecimento pela pesquisadora responsável, todos os procedimentos listados abaixo serão conduzidos ao longo do estudo a partir do seu consentimento:

- Será coletada uma amostra de sangue (10 mL) para avaliação dos parâmetros laboratoriais de rotina e determinação da concentração sérica de vitamina D e de citocinas inflamatórias. O Sr. (ª) poderá sentir apenas um leve desconforto no braço momento da coleta.
- O sangue coletado ficará estocado, podendo ser reutilizado em pesquisas futuras. Mas para isso, será encaminhado um novo projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), sendo que o Sr. (ª) será consultado para devida autorização;
- Será realizada avaliação nutricional, pela própria pesquisadora, com aplicação de um protocolo específico, que englobará a aplicação de recordatório alimentar de 24 horas (para verificar os hábitos alimentares), anamnese nutricional e avaliação antropométrica (peso, estatura, circunferências e dobras cutâneas). O tempo previsto para aplicação do protocolo será de aproximadamente 20 minutos.
- Será realizada avaliação da composição corporal, por meio do exame de Absortimetria Radiológica de Dupla Energia (DEXA), que consiste em método que utiliza um tubo de raio X através do corpo, sendo que as doses de radiação efetiva envolvidas nas medições de corpo inteiro são pequenas, fazendo com que a técnica seja largamente aplicável sem contra-indicações, exceto em pacientes portadores de próteses metálicas.
- Será realizado o teste de força de preensão manual (dinamometria manual ou *handgrip*) para avaliação muscular, através da aplicação de força sob um aparelho portátil (dinamômetro), sendo registrado os 3 valores consecutivos do teste.
- Será realizado o teste de caminhada de 6 minutos para avaliação da capacidade física, que consiste em método de mensuração da distância percorrida na caminhada – com máxima velocidade – pelo paciente durante 6 minutos cronometrados. A realização do teste estará condicionada aos pacientes que não relataram a presença de arritmias graves nos últimos seis meses ou pressão arterial elevada.
- Serão aplicados, pela própria pesquisadora, Questionário Internacional de Atividade Física para avaliação do nível de atividade física, composto por 8 questões referentes às atividades da semana anterior de aplicação do questionário e Questionário de Exposição Solar - para avaliação da exposição solar - que apresenta 6 questões e abrange itens tais como a frequência e tempo de exposição, tipo de vestimentas utilizadas, uso de filtro solar e fator de proteção solar e capacidade de bronzear-se/queimar-se após a exposição. O tempo previsto para aplicação de cada questionário será de aproximadamente 10 minutos.

A participação neste estudo é completamente voluntária. O Sr. (ª) pode decidir não participar deste estudo ou desistir a qualquer momento. Isso não influenciará a disponibilidade ou qualidade do tratamento médico e nutricional que está recebendo ou que poderá receber no futuro nesta Instituição. A colaboração no estudo não acarretará nenhuma despesa aos participantes.

Todos os dados serão mantidos em sigilo, ou seja, seu nome não será utilizado em nenhum relatório deste estudo.

O Sr. (ª) poderá fazer perguntas a qualquer momento durante o estudo através dos telefones contidos ao final deste Termo de Consentimento. Qualquer dúvida adicional, o Sr. (ª) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa/ FMB-UNESP, pelos telefones (14) 3880-1608 / (14) 3880-1609.

### **Declaração de Consentimento**

Eu, \_\_\_\_\_, declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa “Associação entre concentração sérica de vitamina D e alterações da massa muscular em pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais” acima descrito.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

Botucatu, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

#### **Responsáveis pela pesquisa:**

Fernanda Futino Gondo – Pesquisadora responsável  
R. João Ribeiro, 191 – Vila Esperança – Botucatu/SP  
Fone: (14) 99116-9395  
E-mail: fernandagondo@gmail.com

Prof. Dr. Sérgio Alberto Rupp de Paiva – Orientador  
Departamento de Clínica Médica - Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP  
Fone: (14) 3882-2969  
E-mail: paiva@fmb.unesp.br

APÊNDICE B – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
CEP: 18.618-970  
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br  
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde  
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 03 de Dezembro de 2012

Of. 574/2012

Ilustríssimo Senhor  
Prof. Dr. Sérgio Alberto Rupp de Paiva  
Departamento de Clínica Médica da  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Prof. Sérgio,

De ordem do Senhor Coordenador, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4431-2012) "Associação entre concentração sérica de vitamina D e alterações da massa muscular em pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais", a ser conduzido por Fernanda Futino Gondo, orientada por Vossa Senhoria, co-orientado por Ligia Yukie Sasaki, com a colaboração de Mariana de Souza Dorna, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 03/12/2012.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capellupi  
Secretário do CEP

## APÊNDICE B – Protocolo de Avaliação Nutricional



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Câmpus de Botucatu



### PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ RG/HC: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_ Tel: ( ) \_\_\_\_\_

#### História Atual da Doença (diagnóstico principal/ tempo da doença):

##### RCU

RCU Distal

Remissão

Leve

RCU Esquerda

Moderada

Grave

Pancolite

Pontuação MAYO: \_\_\_\_\_

##### CROHN

A1

L1

B1

Remissão

Leve

A2

L2

B2

Moderada

Grave

A3

L3

B3

L4

P

Pontuação CDAI: \_\_\_\_\_

Presença de doenças crônicas e/ou histórico familiar:  S

N

Especificar:

\_\_\_\_\_

#### Medicações em uso:

--

#### Avaliação Antropométrica:

Peso	Estatura	IMC	Perda de Peso
_____ kg	_____ m	_____ kg/m <sup>2</sup>	_____ %
		Classificação: _____	T Tempo: _____

Hábito Intestinal: \_\_\_\_\_

Ingestão Hídrica:  < 4 copos  4-8 copos  > 8 copos

Etilismo:  S  N Consumo: \_\_\_\_\_ g/dia.

Tabagismo:  S  N Consumo: \_\_\_\_\_ maços/dia.

Intolerância ou Alergia: \_\_\_\_\_

Vegetariano:  S  N

Suplemento ou Complemento Nutricional:  Não  Sim Tipo: \_\_\_\_\_

**Parâmetros Bioquímicos:**

<b>Hb</b> ____ g/dL	<b>Ht</b> ____ %	<b>PCR</b> ____ mg/dL	<b>VHS</b> ____ mm/h	<b>Alb</b> ____ g/dL
------------------------	---------------------	--------------------------	-------------------------	-------------------------

**Análise de Composição Corporal:**

<b>MM</b> ____ kg	<b>MMA</b> ____ kg	<b>MG</b> ____ kg	<b>MGA</b> ____ kg	<b>CMO</b> ____ kg	<b>DMO</b> ____ g/cm <sup>2</sup>
----------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------	--------------------------------------

**Hand grip:**

1° teste: ____ kg	2° teste: ____ kg	3° teste: ____ kg
-------------------	-------------------	-------------------

**Teste de caminhada:**

Tempo: 6 minutos.

Distância percorrida: \_\_\_\_ m.

**Composição centesimal:**

<b>VCT</b> ____ kcal	<b>C</b> ____ g    ____ %		<b>P</b> ____ g    ____ %		<b>L</b> ____ g    ____ %	
-------------------------	------------------------------	--	------------------------------	--	------------------------------	--

NOME: \_\_\_\_\_ RG/HC: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_/\_\_/\_\_

**RECORDATÓRIO DE 24 HORAS**

Café da Manhã (            horas)	Lanche da Tarde (            horas)
Lanche da Manhã (            horas)	Jantar (            horas)
Almoço (            horas)	Ceia (            horas)



*Anexos*



**ANEXO A - Escore de Mayo para Avaliação da Atividade da Retocolite Ulcerativa (Schroeder et al, 1987)**

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

A pontuação varia de 0 a 12 pontos, com índices mais elevados sugerindo doença mais grave:

- Remissão: 0 a 2 pontos
- Atividade Discreta: 3 a 5 pontos
- Atividade Moderada: 6 a 10 pontos
- Atividade Grave: 11 e 12 pontos

Cada paciente é considerado como seu próprio controle.

**ANEXO B - Índice de Atividade Inflamatória da Doença de Crohn (CAI) (BEST et al., 1976)**

	Multiplicado por
Número de evacuações líquidas na última semana Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	2
Dor abdominal (ausente = 0; leve = 1; moderada = 2; grave = 3) Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	5
Estado geral (ótimo = 0; bom = 1; regular = 2; mau = 3; péssimo 4) Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	7
Nº de sintomas/sinais associados (alistar por categorias: a) Artralgia/Artrite; b) Irite/Uveíte; c) Eritema Nodoso/Pioderma gangrenoso/Aftas Orais; d) Fissura Anal, Fístula ou Abscesso; e) Outras Fístulas; f) Febre	20 (valor máximo = 120)
Consumo de antidiarréico (não = 0; Sim = 1)	30
Massa abdominal (ausente = 0; duvidosa = 2; bem definida = 5)	10
“Déficit” de hematócrito: homens: 47-Ht; mulheres: 42-Ht (diminuir em vez de somar no caso do Ht do paciente ser > do que o padrão)	6
Peso*: porcentagem abaixo do esperado (diminuir em vez de somar se o peso do paciente for maior que o esperado)	1

Legenda: Ht: hematócrito

\*Peso esperado ou ideal = estatura (m)<sup>2</sup> x 25,5 = \_\_\_\_\_ Kg (homens)

estatura (m)<sup>2</sup> x 22,5 = \_\_\_\_\_ Kg (mulheres)

Soma Total (CAI):

≤150: remissão

150 – 250: discreta

250 – 350: moderada

>350: grave

**ANEXO C** - Classificação da Retocolite Ulcerativa (RCU) quanto à extensão anatômica da inflamação

<b>RCU distal</b>	Proctite: inflamação da mucosa retal até 15 cm da linha denteada Proctosigmoidite: – inflamação da mucosa até 30 cm da linha denteada
<b>RCU esquerda</b>	Inflamação da mucosa até a flexura esplênica (eventualmente, até o cólon transverso distal)
<b>Pancolite</b>	Inflamação da mucosa estendendo-se além do cólon transverso proximal

Legenda: RCU: Retocolite Ulcerativa; cm: centímetro

## ANEXO D - Classificação de Montreal para Doença de Crohn

Idade do diagnóstico: <input type="checkbox"/> A1 < 16 anos <input type="checkbox"/> A2 entre 17 e 40 anos <input type="checkbox"/> A3 > 40 anos
Localização: L1 - Ileal L2 - Colônica L3 - Ileocólica L4 - Doença TGI superior isolada (modificador que pode ser adicionado a L1-L3 quando houver, concomitantemente, doença envolvendo o TGI superior)
Comportamento: B1 – Não estenosante, não penetrante B2 – Estenosante B3 – Penetrante P – modificador de doença perianal (é acrescentado a B1-B3 quando houver doença perianal concomitante)

Legenda: TGI: Trato gastrointestinal

## ANEXO E – Questionário Internacional de Atividade Física – Versão Curta

Nome: \_\_\_\_\_

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

**1a** Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**1b** Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**2a.** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**2b.** Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

**3a** Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias \_\_\_\_\_ por **SEMANA** ( ) Nenhum

**3b** Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

horas: \_\_\_\_\_ Minutos: \_\_\_\_\_

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

**4a.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

**4b.** Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_ minutos

## **ANEXO F - Questionário de Exposição Solar** (Adaptado de Palacios et al., 2012)

**1. Frequência de atividade ao ar livre por mais de 15 minutos:**

- Diariamente (7 PONTOS)
- 4-6 vezes por semana (5 PONTOS)
- 2-3 vezes por semana (2,5 PONTOS)
- 1 vez por semana (1 PONTO)
- Menos de 1 vez por semana/nunca (0)

**2. Hora habitual do dia para atividades ao ar livre:**

- Entre 7 e 11h da manhã (1 PONTO)
- Entre 11h da manhã e 3h da tarde (2 PONTOS)
- Entre 3 e 5h da tarde (1 PONTO)

**3. Tipo de vestimenta utilizada ao ar livre:**

- Calças compridas, mangas compridas, sapatos fechados, meias e chapéu (0)
- Calças curtas ou saias, mangas curtas e sapatos abertos (1 PONTO)
- Roupas de praia (2 PONTOS)

**4. Frequência do uso de protetor solar:**

- Nunca (3 PONTOS)
- Menos que 3 vezes por semana (2 PONTOS)
- 3-6 vezes por semana (1 PONTO)
- Diariamente (0)

**5. Fator de Proteção Solar (FPS):**

- Não utiliza (3 PONTOS)
- FPS < 15 (2 PONTOS)
- FPS 15-30 (1 PONTO)
- FPS > 30 (0)

**\*Capacidade de bronzear-se e tendência a queimar-se:**

- Nunca queima/bronzeia (pele muito pigmentada) (0)
- Nunca queima, bronzeado marrom/preto (1 PONTO)
- Raramente queima e bronzeado marrom (2 PONTOS)
- Queima pouco e bronzeia facilmente (3 PONTOS)
- Queima moderadamente, bronzeia moderadamente e uniformemente (4 PONTOS)
- Queima facilmente, bronzeia pouco (5 PONTOS)
- Queima facilmente, nunca bronzeia (6 PONTOS)

PONTUAÇÃO TOTAL: \_\_\_\_\_ [0 (não exposição solar) – 38 (elevada exposição solar)]