

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ

TIANNY ARMANDO DA SILVA

AVALIAÇÃO DIETÉTICA, DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA E DA RESERVA
HEPÁTICA DE VITAMINA A EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

Rio de Janeiro

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

TIANNY ARMANDO DA SILVA

AVALIAÇÃO DIETÉTICA, DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA E DA RESERVA
HEPÁTICA DE VITAMINA A EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica – Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina na Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadoras: Prof^a Dr^a Cyrla Zaltman

Prof^a Dr^a Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Prof^a Dr^a Andréa Ramalho

Rio de Janeiro

2010

TIANNY ARMANDO DA SILVA

AVALIAÇÃO DIETÉTICA, DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA E DA RESERVA
HEPÁTICA DE VITAMINA A EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica – Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina na Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada em

(Renata de Mello Perez, Prof. Adjunto do Departamento de Clínica Médica - UFRJ)

(Wilza Arantes Ferreira Peres, Prof. Adjunto do Instituto de Nutrição Josué de Castro
- UFRJ)

(Antonio Cláudio Goulart Duarte, Prof. Adjunto do Departamento de Clínica Médica -
UFRJ)

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar este trabalho a alguém que deu o máximo de si neste projeto, superando obstáculos e inúmeras dificuldades que em diversos momentos acreditei serem impossíveis, me convencendo que no final tudo dá e deu certo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, irmãos, sogros, meu esposo Daniel, e a toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para me ajudar a chegar até esta etapa de minha vida.

Às professoras Cyrla, Márcia e Andréa pelo amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos que me levaram a execução e conclusão desta dissertação.

As amigas Luanda e Beatriz pelo convívio, apoio, compreensão e amizade.

A todos os colegas do ambulatório e do mestrado, em especial a Teresa Gouda, que foram tão importantes nesta jornada.

Ao incentivo financeiro do Auxílio à Pesquisa (APQ1) da FAPERJ, a bolsa da CAPES/CNPq e ao Programa de Pós Graduação em Clínica Médica, porque sem eles não seria possível nem começar.

Um agradecimento especial à Professora Maria Lucia Fleiuss de Farias da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da UFRJ e a Dra Laura Mendonça, médica do HUCFF-UFRJ, que nos possibilitou utilizar todo material e equipamento necessário a realização da Densitometria por Dupla emissão de Raios-X.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estrutura do retinol	13
Figura 2. Cronograma metodológico	35
Tabela 1. Pontos de corte do Índice de Massa Corporal	38
Tabela 2. Características clínicas do grupo com doença de Crohn	44
Gráfico 1. Distribuição do Índice de Massa Corporal no grupo com doença de Crohn	45
Gráfico 2. Classificação do percentual de gordura corporal no grupo com doença de Crohn segundo Lohman (1992)	45
Tabela 3. Parâmetros de composição corporal do grupo com doença de Crohn	45
Tabela 4. Consumo de vitamina A por gênero no grupo com doença de Crohn	47
Tabela 5. Consumo de vitamina A por presença de hipovitaminose A no grupo com doença de Crohn	47
Tabela 6. Concentração de retinol sérico	48
Tabela 7. Tipos de cirurgia e a deficiência de retinol	49
Tabela 8. Comparação de parâmetros de composição corporal segundo concentração de retinol sérico	49
Tabela 9. Valores inadequados de retinol sérico no tempo 1 nos grupos doença de Crohn e controle	50
Tabela 10. Valores adequados de retinol sérico no tempo 1 com aumento igual ou superior a 20% no tempo 2 nos grupos doença de Crohn e controle	51

RESUMO

DA SILVA, Tianny Armando. Avaliação Dietética, da Concentração Sérica e da Reserva Hepática de Vitamina A em Pacientes com Doença de Crohn. Rio de Janeiro, 2010. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, 2010.

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica, portanto o estado de nutrientes antioxidantes, como vitamina A, precisa de monitoramento constante. Os doentes com DC estão constantemente suscetíveis a déficits nutricionais, como a desnutrição e a deficiência de vitaminas. O objetivo deste estudo foi avaliar a concentração de vitamina A sérica e o retinol hepático, além de avaliar a ingestão diária de vitamina A e a composição corporal em pacientes com DC. Neste estudo caso-controle foram selecionados 38 pacientes com DC, de ambulatório especializado (HUCFF), e 33 indivíduos saudáveis. O estado nutricional de vitamina A foi avaliado por meio do retinol sérico (obtido por cromatografia de alta eficiência) e do teste de resposta relativa à dose, para avaliação da reserva hepática. Os pontos de corte utilizados para inadequação destes dois indicadores foram de $<1,05\mu\text{mol/L}$ e $\geq 20\%$, respectivamente. A composição corporal foi realizada por densitometria por dupla emissão de raios-X e a ingestão diária de vitamina A por questionário de frequência de consumo. Quarenta por cento dos pacientes com DC estavam com sobrepeso ou obesidade e 56% tinham excesso de gordura corporal.

Pacientes com DC e história prévia de ressecção apresentaram menor peso ($p = 0,020$) e massa magra ($p = 0,03$). Os indivíduos com DC e deficiência de retinol tinham IMC ($p = 0,029$) e gordura corporal (kg) ($p = 0,032$) inferiores àqueles sem essa deficiência. A ingestão de vitamina A foi adequada em 70% dos pacientes. Esta ingestão não foi diferente quando o paciente tinha deficiência de retinol ($p = 0,55$). A deficiência de retinol foi encontrada em 29% dos indivíduos com DC e 15% dos indivíduos saudáveis. A porcentagem de pacientes com deficiência de retinol grave e moderada foi estatisticamente diferente entre os grupos CD e controle ($p = 0,042$). O teste de RDR foi positivo em quase todos os pacientes com DC e com hipovitaminose A e em 5 pacientes com DC sem deficiência de retinol, mostrando que o estoque hepático de vitamina A estava deficiente nestes pacientes. O aumento igual ou superior a 20% do retinol sérico pode ser atribuído ao estresse oxidativo aumentado que parece representar uma causa importante na maior depleção de vitamina A em pacientes com DC, decorrente do contínuo processo inflamatório a que estão submetidos.

Palavras-chave: Doença de Crohn, vitamina A, composição corporal, estado nutricional, Índice de Massa Corporal.

ABSTRACT

DA SILVA, Tianny Armando. Evaluation of Daily Intake, Serum Concentration and Liver Storage of Vitamin A in Patients with Crohn's Disease. Rio de Janeiro, 2010. Dissertation (Masters in Clinical Medicine) - Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, 2010.

Crohn's Disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disorder, therefore the status of antioxidant nutrients, such as vitamin A, need close attention. Patients with CD are constantly susceptible to nutritional deficits, such as malnutrition and vitamins deficiencies. The objective of this study was to evaluate the status of retinol at serum levels and liver storages and assess daily intake of vitamin A and body composition in patients with CD. In this case control study were selected 38 CD outpatients patients, in a Brazilian Center (HUCFF), and 33 healthy subjects. The nutritional status of vitamin A was assessed by serum retinol and relative-dose-response test, for evaluation of hepatic reserve. The cutoff points used to inadequacy were <1.05 mmol / L and $\geq 20\%$, respectively. Body composition was measured in CD patients by Dual Energy X-ray Absorptiometry and the daily intake of dietary retinol was analyzed by questionnaire of frequency of consumption. Forty percent of patients with CD were overweight and 56% had high fat body mass. Those with CD who underwent surgical resection had a lower weight ($p = 0.020$) and Lean Mass ($p = 0.03$). Patients with CD and retinol deficiency had lower BMI ($p = 0.029$) and body fat

(kg) ($p = 0.032$) than those without this deficiency. The intake of vitamin A was adequate in 70% of patients. This intake wasn't different when the patient had retinol deficiency ($p = 0.55$). The retinol deficiency was founded in 29% of individuals with CD and 15% of the healthy subjects. The percentage of patients with moderate and severe retinol deficiency was higher in CD than the control group ($p = 0.042$). The RDR test was positive in almost all patients with CD and vitamin A deficiency and in 5 patients with CD without retinol deficiency, showing that the hepatic storage of vitamin A was deficient in these patients. The increase of 20% or more of serum retinol may be in consequence to increased oxidative stress that seems to represent a major cause of the greater depletion of vitamin A in patients with CD, due to the ongoing inflammatory process that these patients are submitted.

Key-words: Crohn's Disease, vitamin A, body composition, nutritional status, Body Mass Index.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. VITAMINA A	13
2.1 FONTES.....	14
2.2 DIGESTÃO, ABSORÇÃO E ARMAZENAMENTO.....	15
2.3 VITAMINA A, SISTEMA IMUNOLÓGICO E ESTRESSE OXIDATIVO.....	16
3. DOENÇA DE CROHN	18
3.1 EPIDEMIOLOGIA.....	18
3.2 ETIOPATOGENESE	19
3.3 DIAGNÓSTICO	21
3.4 ASPECTOS NUTRICIONAIS DA DC	22
3.5 DOENÇA DE CROHN, DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES E ESTRESSE OXIDATIVO.....	26
3.6 VITAMINA A E A DOENÇA DE CROHN.....	27
4. JUSTIFICATIVA	31
5. OBJETIVOS	32
5.1 OBJETIVO GERAL.....	32
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
6 PACIENTES E MÉTODOS	33
6.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO	33
6.1.1 Critérios de inclusão.....	33

6.1.2	CrITÉRIOS de exclusão.....	34
6.2	DESENHO DE ESTUDO	35
6.3	MÉTODOS	35
6.3.1	Aspectos clÍnicos e demogrÁficos	36
6.3.2	AvaliaÇão Nutricional.....	37
6.3.2.1	<i>Antropometria</i>	37
6.3.2.2	<i>Densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA)</i>	38
6.3.2.3	<i>Freqüência alimentar semi-quantitativa</i>	39
6.3.3	AvaliaÇão laboratorial e bioquÍmica de vitamina A.....	39
6.3.4	Teste de RDR	40
6.3.5	Análise estatística	41
6.4	CONSIDERAÇÓES ÉTICAS	42
7	RESULTADOS	43
7.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS GRUPOS DC E CONTROLE .	43
7.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO DC.....	43
7.3	COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	45
7.4	FREQUÊNCIA ALIMENTAR.....	47
7.5	ANÁLISE BIOQUÍMICA DA VITAMINA A.....	48
7.6	TESTE RDR	50
8	DISCUSSÃO	52
9	CONCLUSÓES	59
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
	ANEXOS	70

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma Doença Inflamatória Intestinal (DII) que pode cursar com distúrbios nutricionais significantes, como desnutrição energético proteica e deficiências de vitaminas e minerais. Este quadro pode ser agravado com complicações decorrentes da progressão da doença, tais como estenoses, fístulas, perfurações e ressecções.

A vitamina A é absorvida no intestino delgado, principalmente no íleo, onde ocorre a absorção de vitaminas lipossolúveis pela atuação de sais biliares. Dependendo da extensão do envolvimento ileal pela DC e da redução da área intestinal absorptiva secundária a ressecções intestinais, poderá ocorrer diminuição do ciclo enterohepático dos ácidos biliares. Este evento pode facilitar a instalação da deficiência de vitamina A na DC (BATES, 1995; STEIN & LICHTENSTEIN & ROMBEAU, 1999; RUMI *et al*, 2000; KROK & LICHTENSTEIN, 2003).

2. VITAMINA A

A vitamina A foi a primeira vitamina lipossolúvel a ser descoberta, o que ocorreu em 1913. É composta por moléculas contendo 20 carbonos em sua estrutura (figura 1) (IOM, 2001). O retinol tem uma boa estabilidade devido a um grupo hidroxila funcional no carbono 15, podendo ser esterificado com ácido graxo de cadeia longa – palmitato e estearato – e seu peso molecular é de 286,46 (ROSS, 1999).

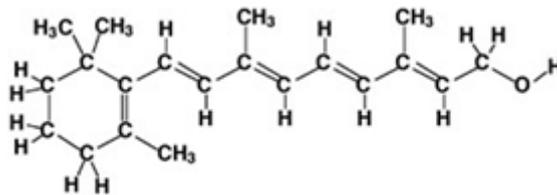


Figura 1. Estrutura do retinol

Entende-se por vitamina A o retinol e os carotenóides dietéticos que possuem atividade biológica de transretinol. As formas encontradas no corpo humano que tem atividade metabólica incluem o retinal, que é um aldeído, e o ácido retinóico (IOM, 2001).

2.1 FONTES

Os ésteres de retinila, ou seja, a vitamina A pré-formada, são obtidos através da ingestão de alimentos de origem animal, principalmente fígado, leite e seus derivados, sardinha e ovos de forma associada à gordura. Os óleos, os folhosos verde-escuros, as frutas e os vegetais amarelo-alaranjados são fontes ricas em carotenóides pró-vitamina A (IOM, 2001). Estima-se que as fontes vegetais contribuam com 68% da vitamina A na dieta em termos mundiais, e 82% em países em desenvolvimento (SIMPSON, 1983).

O consumo de alimentos fontes de vitamina A tem sido estudado em populações de risco no Brasil, tais como gestantes e crianças, e apresentam resultados diversos em função das variações de hábitos alimentares, regionais e sazonais (SHRIMPSON, 1989; VILLAR & RONCADA, 2002).

Estudo de consumo familiar realizado através de inquéritos nutricionais (dietéticos, bioquímicos e clínicos) referentes à deficiência de vitamina A no estado de São Paulo, também demonstrou haver um consumo baixo de alimentos fontes de vitamina A, mostrando alta prevalência de hipovitaminose A (RONCADA *et al*, 1981).

No Brasil, a magnitude do problema ainda é pouco conhecida e há pouca informação a respeito do impacto social causado pela hipovitaminose A. Os estudos epidemiológicos são escassos para o tamanho e diversidade da população brasileira e existem muitas contradições se comparados os resultados dos inquéritos dietéticos com os indicadores bioquímicos (SUCUPIRA & ZUCCOLOTTO, 1988).

2.2 DIGESTÃO, ABSORÇÃO E ARMAZENAMENTO

A vitamina A pré-formada e os carotenóides provenientes da dieta são separados das proteínas no estômago e, logo em seguida, emulsificados pelos sais biliares (SHILLS, 2003).

Os ésteres de retinila são hidrolisados a retinol no intestino delgado por enzimas pancreáticas e hidrolases de ésteres de retinila originando o retinol livre que será re-esterificado nas células da mucosa intestinal pela enzima lecitina-retinol tranferase acarretando nova síntese de ésteres de retinila (BLOMHOFF, 1994; CHANG, 1994; HARRISON, 2005; REIMUND, 2005).

Os carotenóides, por sua vez, são captados pelos enterócitos onde são clivados gerando o retinaldeído. Este último é reduzido e esterificado gerando também ésteres retinila. Os ésteres resultantes da vitamina A pré-formada e dos carotenóides são incorporados aos quilomícrons e transportados pela via linfática até o plasma. Dependendo da concentração sérica de retinol no sangue, 50% a 90% do retinol ingerido é transportado e armazenado no fígado sob forma de ésteres de retinila (BLOMHOFF, 1994; CHANG, 1994; HARRISON, 2005; REIMUND, 2005).

Em concentrações fisiológicas, a absorção de retinol é mediada por carreador saturável, enquanto que em concentrações farmacológicas, a absorção ocorre por difusão passiva (IOM, 2001; HARRISON, 2005).

No que se refere ao armazenamento, se a concentração sérica de vitamina A estiver nos limites de normalidade, até 95% do retinol ingerido é estocado. Apesar do principal local da deposição destes ésteres ser o tecido hepático, isto também ocorre em outros locais do organismo, tais como, o pulmão, o baço, a medula óssea,

os rins, o tecido adiposo e o músculo esquelético (BLOMHOFF, 1994; CHANG, 1994; HARRISON, 2005; REIMUND, 2005).

Após um período médio de cinco horas da ingestão, o metabolismo hepático é responsável pela determinação da quantidade de vitamina A a ser estocada ou liberada para corrente sanguínea e, se necessário, os ésteres de retinol são hidrolisados, e o retinol livre é ligado à proteína ligadora de retinol (PLR) que possibilita a sua secreção do fígado. Se o estoque hepático for insuficiente para manter a concentração sérica normalizada, a vitamina A ingerida será imediatamente liberada, total ou parcialmente, para a corrente sanguínea, elevando a concentração sérica desta vitamina (FLORES *et al*, 1984; OLSON, 1991; STEPHENSEN, 2002).

Os estoques marginais de vitamina A podem ser indiretamente analisados pelo teste de resposta relativa à dose (RDR). Quando o resultado é positivo, significa que com o suplemento de vitamina A houve um aumento no retinol sérico superior ou igual a 20%, caracterizando estoques depletados ou próximos ao limite mínimo, ou seja, inferior a 20mcg de vitamina A/g de fígado (FLORES *et al*, 1984; OLSON, 1991; STEPHENSEN, 2002; HARRISON, 2005).

2.3 VITAMINA A, SISTEMA IMUNOLÓGICO E ESTRESSE OXIDATIVO

Além de sua função na visão, a vitamina A atua na resposta imunológica estando envolvida na modulação da resposta de células fagocitárias; diferenciação, crescimento e função de monócitos, linfócitos T e B, neutrófilos, células *Natural Killer* e de Langerhans; no aumento da resposta de timócitos; na produção de imunoglobulinas; na expressão de mucina, queratina e citocinas; na hematopoiese e

na ativação de citotoxicidade mediada por células; na manutenção da integridade das mucosas e no processo de apoptose (RAIMUND, 2005; CHEN *et al*, 2007).

A concentração de vitamina A é rápida e expressivamente reduzida em 72h em indivíduos com desordens inflamatórias intestinais, como na DC. Isto é decorrente da redução do armazenamento de proteínas viscerais circulantes, como a PLR, dando preferência à produção das proteínas de fase aguda. Outros fatores também contribuem ao agravamento desta redução, como a exacerbação do estresse oxidativo secundário ao processo inflamatório gerando um alto consumo de antioxidantes além do aumento da sua excreção urinária durante a fase aguda (STOLTZFUS *et al*, 1995; KENNEDY *et al*, 2000; DA SILVA *et al*, 2005).

Há duas fontes envolvidas na defesa antioxidante: a primeira é a endógena que é proporcionada por enzimas produzidas pelo fígado como a superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase. A segunda é a exógena sendo composta, por exemplo, pelas vitaminas A, C e E. O retinol atua como um potente varredor de radicais livres e age através da inibição da transcrição do gene óxido nítrico sintase induzível (iNOS – *inducible nitric oxide synthase*) que é responsável pelo estímulo à produção de outros radicais livres, logo, diminuindo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS – *reactive oxygen species*) (SANTOS *et al*, 2001; FANG *et al*, 2002; RAMALHO *et al*, 2003).

3. DOENÇA DE CROHN

A Doença de Crohn é caracterizada por um processo inflamatório intestinal crônico e recorrente, com períodos de remissão e atividade, que pode envolver qualquer parte do trato gastrintestinal, da orofaringe ao ânus, embora seja mais freqüente no íleo terminal e/ou cólon. A distribuição da inflamação intestinal é transmural e assimétrica com áreas saudáveis intercaladas. Ao envolver todas as camadas da parede intestinal até a serosa, podem surgir fístulas, ulcerações profundas, abscessos, perfurações e redução parcial ou total do lúmen intestinal (RUMI *et al*, 2000; CAMPOS *et al*, 2002; HENDRICKSON *et al*, 2002).

3.1 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da DII aumentou rapidamente nos países industrializados na segunda metade do século XX, tendendo a se estabilizar. A incidência da DC é de 5 casos/100 mil habitantes/ano nos Estados Unidos e Europa, com uma prevalência de 50/100 mil, enquanto na retocolite ulcerativa (RCUI) é de 12/100 mil habitantes nos Estados Unidos. Nos países em desenvolvimento, nos quais o estilo de vida ocidental está prevalecendo, tais taxas estão em ascensão e apontam para a influência ambiental na gênese da DII. As taxas de prevalência, incidência e mortalidade no Brasil ainda são desconhecidas, apesar de relatos regionais

descreverem um aumento no número de casos novos de DC, se comparados ao de RCUI (ZALTMAN, 2007).

A DC afeta ambos os sexos, com ligeira preferência por mulheres jovens entre 20 e 50 anos de idade. Entretanto, também pode ocorrer em pessoas de qualquer faixa etária, sendo que 10% dos casos de pacientes com idade inferior a 18 anos (IRVINE *et al*, 2001; CARTER *et al*, 2004; SANTANA *et al*, 2007).

3.2 ETIOPATOGENESE

Apesar da etiopatogênese ainda não estar bem estabelecida, sabe-se ser decorrente da interação entre a predisposição genética, fatores ambientais e alterações imunológicas. Inicialmente um evento inespecífico, provavelmente uma infecção, promove um gatilho para o início da resposta inflamatória e imunológica. Este fenômeno imunológico se amplifica com o envolvimento de macrófagos, linfócitos e neutrófilos e se perpetua em consequência de fenômenos como a redução da apoptose linfocitária e da atividade fagocitária dos macrófagos etc. (IRVINE *et al*, 2001; MAHAN & ESCOTT-STUMP, 2002; SANTANA *et al*, 2007).

A predisposição genética se torna evidente ao se verificar que 25% dos pacientes com DII apresentam um parente com a enfermidade (HENDRICKSON *et al*, 2002) e que a presença de um familiar de primeiro grau aumenta em 30 vezes as chances de outro da mesma família desenvolver a doença se comparado a população em geral.

Vários genes têm sido associados à etiologia da DC, principalmente NOD2/CARD15, localizado no cromossomo 16 (HAMPE *et al*, 2001; OGURA *et al*, 2001), o gene OCTN1 localizado no cromossomo 5 (ARMUZZI *et al*, 2003;

PELTEKOVA *et al*, 2004; GAZOULI *et al*, 2005) e DLG5 localizado no cromossomo 10 (GAZOULI *et al*, 2005).

O papel do gene CARD15 no sistema imunológico intestinal permanece incerto, mas as suas mutações podem ser responsáveis pelo aumento da permeabilidade intestinal e pelo defeito no reconhecimento da microbiota intestinal, prejudicando assim a resposta imunológica inicial, ou seja, a imunidade inata. O polimorfismo de CARD15 pode acarretar numa desregulação do sistema imunológico local com conseqüente exacerbação e descontrole da resposta imunológica adquirida (HISAMATSU *et al*, 2003; ROSENSTIEL *et al*, 2003). Os genes OCTN1 e DLG5 codificam proteínas responsáveis pela manutenção da integridade do epitélio e suas mutações também podem interferir na permeabilidade da barreira epitelial (GAZOULI *et al*, 2005).

Devido ao aumento progressivo da prevalência das DII em países em desenvolvimento postula-se que a redução do contato de indivíduos predispostos geneticamente com agentes infecciosos favoreça o desenvolvimento das DII, sendo esta conhecida como hipótese higiênica.

No entanto, outros fatores ambientais são considerados possíveis agentes “gatilho” das DII, tais como, a maior ingestão de alimentos industrializados, redução de ingestão de leite materno, o uso freqüente de antibióticos na infância (BARON *et al*, 2005) e o fumo. O tabagismo tem sido descrito como fator influenciador no desencadeamento do processo inflamatório intestinal, na sua perpetuação e cronificação, principalmente na DC. Controvérsias existem sobre a atuação do tabagismo ativo e passivo no prognóstico evolutivo da recorrência pós-operatória, no aumento da necessidade de uso de esteróides e imunossupressores e na ocorrência de cirurgias intestinais na DC (HEIDE *et al*, 2009; JOHNSON *et al*, 2005).

3.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das DII normalmente é demorado e complexo, sendo muitas vezes necessária a associação dos sintomas clínicos com dados laboratoriais, endoscópicos, radiológicos e histopatológicos. Mesmo com o uso de todo este aparato, o diagnóstico pode não ocorrer e somente a evolução natural da doença poderá auxiliar. O atraso no diagnóstico de DC pode levar ao desenvolvimento de complicações como estenose, fístula, desnutrição, redução pondero-estatural, dentre outros. (SHAFAN *et al*, 2002). No intuito de se tornar o diagnóstico mais precoce e preciso da inflamação intestinal, biomarcadores não invasivos estão sendo desenvolvidos, tais como lactoferrina fecal, calprotectina e PMN-Elastase (LANGHORST *et al*, 2008).

No acompanhamento da DC torna-se importante verificar a presença de atividade e seu grau de intensidade, o local do envolvimento, manifestações extra-intestinais e complicações, pois estes são parâmetros que nortearão o tratamento clínico, nutricional e cirúrgico. A atividade da doença e sua intensidade podem ser mensuradas utilizando-se diferentes parâmetros clínicos laboratoriais tais como, o Índice de Atividade da DC (CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*) (BEST *et al*, 1976; BEST *et al*, 1979) ou o Índice de Harvey-Bradshaw (HB) (WINSHIP *et al*, 1979; HARVEY & BRADSHAW, 1980). Entretanto, estes índices não são aplicáveis para situações que envolvem a presença de complicações, como fístulas ou se o indivíduo for criança ou adolescente. Além disso, a subjetividade, complexidade e dificuldade de adesão de médicos e pacientes na prática diária são desvantagens no emprego destes índices (CRAMA-BOHBOUTH *et al*, 1989).

Diversas categorias de medicamentos com atividade antiinflamatória têm sido empregadas no tratamento da DC, tais como aminosalicilatos, imunossupressores, corticosteróides e drogas biológicas. A literatura não tem demonstrado a atuação destes medicamentos na absorção da vitamina A. Entretanto, a interação aminosalicilato-vitamina A promove uma redução da remoção sérica desta vitamina (ZIMMERMANN, 2001).

3.4 ASPECTOS NUTRICIONAIS DA DC

A dieta inadequada e a presença de desnutrição são freqüentemente descritas em pacientes com DC. A presença de hipercatabolismo afeta o estado nutricional, sendo decorrente da presença de febre, de atividade inflamatória e do uso prolongado de corticoterapia. Deficiências nutricionais, que incluem macro e micronutrientes, podem ser secundárias à malabsorção e à perda entérica. A piora na função intestinal também pode ser responsável pelo déficit na concentração sérica das vitaminas E, C, B e beta-caroteno e dos minerais zinco, selênio e magnésio (GEERLING *et al*, 1998; D'ODORICO *et al*, 2001; HENDRICKSON *et al*, 2002; CARTER *et al*, 2004).

Assim como em qualquer outra enfermidade inflamatória crônica, a redução da ingestão de alimentos deve ser considerada na DC. Esta pode estar relacionada à hiporexia existente nas fases de atividade de doença, ao medo de piora de sintomas intestinais (cólica ou diarréia) ou a dificuldade de ingestão decorrente da presença de úlceras orais (TACHE, 2000; RAIMUND *et al*, 2005). Também podem contribuir para a hiporexia o aumento de adipocinas de tecido adiposo branco (leptina, adiponectina, resistina) (KARMIRIS *et al*, 2006), as alterações nas

concentrações de serotonina hipotalâmica (BALLINGER *et al*, 2000) e a elevação da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e interleucina-6. Estas citocinas, por estarem envolvidas no *turnover* de proteína muscular, permitem o agravamento da perda de massa muscular (ROGLER *et al*, 1998; MURCH, 1998; SCHNEEWEISS *et al*, 1999).

Complicações extra-intestinais existentes na DC podem estar relacionadas às deficiências de nutrientes e expressas sob a forma de anemia, osteomalácia, hiperqueratose, oligospermia, edemas e distúrbios de crescimento (BAKER *et al*, 1982; DETSKY *et al*, 1987).

Na literatura verifica-se que a perda ponderal ocorre em torno de 20 a 40% dos pacientes ambulatoriais com DC (VAN PATTER *et al*, 1954; LANFRANCHI *et al*, 1984). Esta redução de peso tem sido descrita em pacientes com DC, em fase de remissão e independente do uso de corticóide ou suporte nutricional, quando comparados a indivíduos saudáveis (CAPRISTO *et al*, 1998).

Entretanto, atualmente é descrita uma mudança do padrão dietético dos pacientes com DC estando tendenciosa ao maior consumo de dieta rica em carboidratos e açúcar refinado com baixa ingestão de vitaminas, sais minerais e fibras (BIN *et al*, 2010). Estudos mais recentes têm demonstrado que a maioria dos pacientes em remissão apresenta bom estado nutricional e por vezes sobrepeso ou obesidade (HARTMAN & ELIAKIM & SHAMIR, 2009).

Vários são os parâmetros empregados para avaliação nutricional nas doenças inflamatórias intestinais, incluindo medidas antropométricas, bioimpedância, parâmetros laboratoriais (albumina, hemoglobina, transferrina, entre outros) e densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA) que tem sido considerado

padrão ouro por possibilitar a compartimentalização corporal, sendo um parâmetro de maior acurácia e segurança (MAZESS *et al*, 1990).

Os parâmetros utilizados para definir o estado nutricional variam entre os autores dificultando a análise comparativa entre diferentes estudos gerando muita controvérsia. Exemplificando, Benjamin *et al* (2008) consideraram como desnutrição a alteração em 3 ou mais parâmetros (Índice de Massa Corporal, % peso corporal ideal, circunferência muscular do braço, % prega tricipital, circunferência média do braço), enquanto Bin *et al* (2010) utilizaram 2 desvios padrão abaixo do valor médio dos parâmetros antropométricos analisados.

O Índice de Massa Corporal (IMC) é um parâmetro amplamente utilizado, principalmente em estudos epidemiológicos, e também muito criticado por não avaliar todos os compartimentos corporais. Isto pode ser bem evidenciado no trabalho de Guerreiro *et al* (2007) que, apesar de 32% dos pacientes ter IMC superior a 25 Kg/m², houve uma redução da massa magra e da ingestão de carboidratos, gorduras monossaturadas, fibras, cálcio e vitaminas C, D, E, e K (p<0.05) quando comparados ao controle.

Estudo brasileiro recente de Bin *et al* (2010), ao avaliar o estado nutricional de pacientes com DC em remissão, verificaram que alguns parâmetros antropométricos podem não ser ideais no diagnóstico de desnutrição e postulam que o IMC não deva ser utilizado como parâmetro de avaliação nutricional nos pacientes com DC.

Rocha *et al* (2009) verificaram depleção de massa muscular em mais da metade dos pacientes com DII, mesmo na ausência de desnutrição. O IMC, assim como a área muscular do braço, estava reduzido de forma significativa em pacientes com a doença em atividade.

O IMC reduzido em pacientes com DC também pode estar relacionado à baixa pondero-estatural que ocorre na DC, principalmente quando a doença é iniciada em indivíduos muito jovens, podendo gerar um comprometimento em sua estatura final (ALEMZADEH *et al*, 2002).

Valentini *et al* (2008) realizaram estudo prospectivo controlado avaliando o estado nutricional, a composição corporal, a força muscular e a qualidade de vida em indivíduos com DC em remissão. A maioria dos pacientes tinha um IMC classificado como eutrófico (74%), mas com redução de força de preensão quando comparados ao grupo controle, mostrando a modificação precoce secundária à desnutrição. Estes autores encontraram o padrão nutricional dos pacientes tendendo ao aumento de peso associado à depleção de micronutrientes decorrente de dieta restritiva.

A composição corporal também foi verificada por Tjellesen *et al* (1998) ao estudarem 31 pacientes com DC que apresentavam história prévia de pelo menos uma ressecção intestinal. Estes autores detectaram a redução do conteúdo mineral ósseo e da massa magra no grupo DC quando comparados a indivíduos saudáveis, sugerindo que esta alteração possa não estar relacionada a ressecção propriamente dita, e sim ao sedentarismo e uso prévio de corticoterapia. Estudo mais recente de Haderslev *et al* (2003) detectou redução de peso, IMC e massa gorda de forma significativa em 44 pacientes (37 com DC) submetidos às ressecções extensas de intestino delgado, entretanto, relacionada à presença de disabsorção de nutrientes.

3.5 DOENÇA DE CROHN, DEFICIÊNCIA DE MICRONUTRIENTES E ESTRESSE OXIDATIVO

A doença de Crohn, por ser um processo inflamatório crônico, evolui com um aumento do estresse oxidativo significativo e constante. Fortes evidências sugerem que as ROS têm grande importância na patogênese da doença (GRISHAM, 1994). Durante a cascata de ativação imunológica, envolvida na patogênese do processo inflamatório, ocorre a infiltração de neutrófilos ativados e conseqüente produção de ROS, que por serem moléculas altamente reativas, podem induzir dano tecidual com comprometimento da integridade e da função celular (HARRIS, 1992).

Em condições ideais, um complexo de substâncias antioxidantes, no qual se incluem as vitaminas A e E (SAMPIETRO *et al*, 2002), tenta reduzir este dano tecidual. Entretanto na DC, o processo inflamatório crônico desequilibra a relação defesa antioxidante versus produção de ROS, principalmente quando associado à baixa ingestão destes micronutrientes, gerando baixas concentrações de micronutrientes antioxidantes e altos níveis de peroxidação lipídica (AGHDASSI, 2003).

A deficiência destes micronutrientes antioxidantes, mesmo que subclínica, pode facilitar a peroxidação lipídica com conseqüente aumento do estresse oxidativo, independente da fase de atividade de doença (FERNANDEZ-BANARES, 1989; WENDLAND, 2001; GASSUL, 2004).

Vários são os mecanismos aventados como facilitadores da baixa concentração de micronutrientes antioxidantes na DC, tais como: deficiência de absorção, baixa ingestão dietética, utilização de medicamentos que interferem no

metabolismo destes nutrientes e o aumento de seu consumo pelo estresse oxidativo (AGHDASSI, 2003).

Recentemente verifica-se que apesar da ingestão calórica e de macronutrientes ser considerada adequada nos pacientes com DC em remissão, o mesmo não ocorre em relação à ingestão de micronutrientes, que tende a ser reduzida (FILIPPI *et al*, 2006; AGHDASSI *et al*, 2007; VAGIANOS *et al*, 2007; SCHNEIDER *et al*, 2008).

A detecção precoce da deficiência de micronutrientes pode possibilitar a correção de distúrbios nutricionais e a modulação da resposta inflamatória, visando amenizar a atividade e a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida do paciente (PHILIPSEN-GEERLING & BRUMMER, 2000; CAMPOS *et al*, 2002).

3.6 VITAMINA A E A DOENÇA DE CROHN

Vagianos *et al* (2007) descrevem a prevalência da baixa ingestão de vitamina A em 26% dos 126 pacientes com DII (analisado por recordatório de 4 dias) e de 23,4% de deficiência sérica de caroteno, mas não analisaram a interferência da atividade de doença na dieta. Filipi *et al* (2006), ao estudarem pacientes com DC em remissão, verificaram um déficit de ingestão de vitamina A em 26% dos casos.

Em trabalho brasileiro recente, Bin *et al* (2010) ao estudarem o consumo de micronutrientes (recordatório de 72h), incluindo a vitamina A, de um grupo de pacientes com DC em remissão, descrevem como sendo de 411,8 mcg/dia a média de ingestão de vitamina A, estando 88% dos pacientes (66/75) com ingestão inferior ao recomendado pela RDA (1989).

Benjamin *et al* (2008), ao analisarem a ingestão dietética de pacientes com DC em diferentes fases de atividade de doença, detectaram não haver diferença de ingestão em pacientes com ou sem doença ativa, exceto quando há orientação da equipe médica. Entretanto, o que se pode concluir é que não houve diferença na ingestão dietética de pacientes com atividade leve a moderada (CDAI entre 150 a 250 pontos), já que este era o grupo predominante na amostra do estudo (BENJAMIN *et al*, 2008).

Em 1998, Bousvaros *et al* realizaram a avaliação da concentração sérica de vitamina A utilizando o método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), sendo verificada a prevalência de 14,4% de hipovitaminose A em 97 pacientes com DII (61 com DC e 36 com RCUI) sendo mais freqüente em pacientes com atividade de doença. A utilização de multivitamínicos (22 pacientes) não gerou diferença significativa na prevalência de hipovitaminose. Os autores concluem que a hipovitaminose A em pacientes com a DII na fase de remissão, na ausência de hepatopatias, é extremamente rara (< 5%), contudo é muito comum em pacientes com DII em atividade (BOUSVAROUS *et al*, 1998).

Em 1991, Janczewska *et al* estudaram a absorção da vitamina A em pacientes com DC, onde realizaram a mensuração da concentração de retinol (método fluorimétrico) em jejum e em 4, 10, 24 e 48h após a ingestão de 150.000 UI de vitamina A. Em 14/41 pacientes com DC em diferentes graus de atividade a concentração de retinol foi significativamente inferior que no grupo saudável. Em 17/41 pacientes com DC em fase de remissão e com histórico prévio de cirurgia de ressecção intestinal, a concentração de retinol encontrada não foi estatisticamente diferente dos indivíduos saudáveis. Os autores postularam que a concentração sérica de retinol não estaria relacionada à redução da absorção, e sim ao

hipercatabolismo protéico ou ao aumento do estresse oxidativo existentes na DII. Entretanto, alguns estudos descrevem que a associação da inflamação intestinal crônica com a realização de cirurgias intestinais, como ressecções, reduz a absorção de nutrientes devido à diminuição da eficiência e da área absorptiva (HADERSLEV *et al*, 2003; RAIMUND *et al*, 2005).

Kuroki *et al* (1993) analisaram as concentrações séricas de diferentes vitaminas em 24 pacientes com DC (12 com acometimento do intestino delgado inclusive o íleo, 2 com localização colônica, e 10 ileocolônica) comparativamente a um grupo controle saudável. Embora nenhum destes pacientes tenha apresentado sinais claros de hipovitaminose, a concentração da vitamina A sérica analisada por CLAE foi estatisticamente inferior no grupo DC que no grupo controle. Foi observado também que a concentração sérica de vitamina A apresentou uma relação linear com a PLR e a pré-albumina. Não foi encontrada nenhuma correlação entre a concentração de vitamina A com a localização ou o grau de atividade da doença (KUROKI *et al*, 1993).

Em 2000, Rumi *et al* verificaram as concentrações séricas de vitamina A, pelo método CLAE, de 28 pacientes com DC e detectaram depleção de carotenóides no grupo DC mesmo sem sinais ou sintomas de hipovitaminose A (RUMI, *et al*, 2000). Estes resultados corroboram os já descritos por Fernandez-Banares *et al* (1989).

D'Odorico *et al* (2001) corroboram o achado de Kuroki *et al* (1993) e descrevem uma significativa redução na concentração de carotenóides em pacientes com DC, em especial o beta caroteno, representando a metade da concentração sérica observada no grupo controle.

Geerling *et al* (1999) analisaram a concentração sérica da vitamina A, assim como outros antioxidantes em pacientes com DC e detectaram uma redução

significativa na concentração do beta-caroteno no grupo DC quando comparado a um grupo de indivíduos saudáveis. Também foi descrita uma diferença significativa de vitamina A sérica entre os pacientes com DC em fase de remissão e os em atividade, sendo observada menor concentração deste nutriente no grupo com atividade de doença. A redução da concentração de antioxidantes foi considerada alarmante, pois possibilita o aumento do dano oxidativo, podendo promover o processo inflamatório intestinal. Os autores sugerem a realização de estudos com suplementação de antioxidantes, com o propósito de repor as defesas contra danos oxidativos e prolongar o período de remissão da doença (GEERLING *et al*, 1999).

Em 2002, Sampietro *et al* realizaram uma pesquisa com 12 pacientes com DC, onde foi avaliada a concentração sérica de vitamina A no dia anterior, 2 meses e 1 ano após a realização de estenoplastia e /ou ressecções intestinais mínimas e o estado oxidativo antes e após a cirurgia. Os autores descrevem que concentração de vitamina A foi significativamente inferior nos pacientes com DC complicada se comparados a grupo controle de indivíduos saudáveis. Apesar de ocorrer uma melhora na concentração plasmática de vitamina A no pós-operatório, esta não alcançou os níveis do grupo controle em nenhum dos momentos avaliados no pós-operatório. Além disso, houve uma redução do estresse oxidativo no período de 2 meses e 1 ano pós-cirúrgico. Os autores sugerem que, independente do grau de atividade de doença, a concentração sérica de vitamina A possa estar relacionada à extensão e ao grau de comprometimento da parede intestinal. A realização de procedimentos cirúrgicos que não retiram totalmente o segmento intestinal inflamado podem equilibrar o estado oxidativo, mas não necessariamente normalizar a concentração sérica de vitamina A (SAMPIETRO *et al*, 2002).

4. JUSTIFICATIVA

Considerando:

- Não haver dados brasileiros sobre deficiência de Vitamina A em pacientes com doença de Crohn;

- Haver poucos artigos que analisem a absorção do suplemento de vitamina A em pacientes com DC;

- Que a suplementação de vitamina A possa trazer benefícios na DC atuando como antioxidante e auxiliando no controle do processo inflamatório;

- Não haver trabalhos na literatura que relacionem concentração sérica de vitamina A com conteúdo dietético de Vitamina A e estoque hepático na DC;

Torna-se viável a execução do atual projeto, buscando analisar o estado de vitamina A dietético, sérico e hepático em pacientes com DC, utilizando investigação nutricional e exames bioquímicos, objetivando avaliar a necessidade de suplementação oral de vitamina A.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o conteúdo dietético, a concentração sérica e a reserva hepática de vitamina A em pacientes com Doença de Crohn.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Avaliar o estado nutricional e a composição corporal do grupo com DC
- ✓ Relacionar o estado nutricional a aspectos clínicos da DC;
- ✓ Avaliar a ingestão de vitamina A dietética no grupo DC;
- ✓ Relacionar o estado de vitamina A com dados de ingestão alimentar, antropométricos, clínicos e demográficos no grupo DC;
- ✓ Avaliar a concentração sérica de retinol em jejum dos grupos DC e controle;
- ✓ Avaliar indiretamente o estoque hepático de Vitamina A nos 2 grupos em estudo;
- ✓ Comparar o resultado do teste de RDR entre os grupos.

6 PACIENTES E MÉTODOS

6.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram convidados consecutivamente e selecionados 38 indivíduos com DC, ambos os sexos, atendidos no ambulatório especializado em Doença Inflamatória Intestinal do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) – UFRJ, no período de julho de 2008 a julho de 2009.

O grupo controle foi constituído por 33 indivíduos sem evidências de distúrbios intestinais. A inclusão destes indivíduos foi, num primeiro momento, mediante a apresentação de um resultado negativo e recente de exame parasitológico de fezes. Neste grupo, o recrutamento ocorreu através da distribuição de panfletos (anexo F) associado à comunicação inter-pessoal. Este grupo foi utilizado como controle na avaliação da concentração do retinol sérico.

6.1.1 Critérios de inclusão

Foram considerados como critérios de inclusão: indivíduos adultos (idade cronológica de 20 a 59 anos e 11 meses – OMS, 1995) com assinatura prévia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – anexo C). Para o grupo DC, os indivíduos deveriam estar em tratamento no ambulatório de Gastroenterologia do HUCFF-UFRJ e com diagnóstico clínico, laboratorial, endoscópico, radiológico e histopatológico de DC, segundo critérios internacionais bem estabelecidos

(PODOLSKY, 2002), em qualquer localização ou fase de atividade de doença e utilizando qualquer tipo de medicamento específico para a doença.

Conforme descrito no TCLE, a participação nesta pesquisa foi voluntária, tendo sido informado aos participantes da inexistência de remuneração ou benefícios diretos.

6.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos de ambos os grupos aqueles em uso de drogas que interfiram na absorção de vitaminas lipossolúveis (Questran®, Xenical®, Colchicina, Neomicina, estatinas), multivitamínicos ou outro tipo de suplementação de vitamina A, além de indivíduos hepatopatas, com obesidade mórbida ($IMC > 40 \text{Kg/m}^2$), doenças auto-imunes que possam interferir na absorção intestinal (lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, dermatomiosite, psoríase e tireoidite), síndrome de má-absorção, verminoses, tuberculose intestinal, pacientes gestantes ou nutrízes, tabagistas, etilistas crônicos (ingestão superior a 20g/dia para mulheres e 40g/dia para homens de etanol), que tenham se submetido à cirurgia de ressecção intestinal resultando num intestino com comprimento inferior a 180cm (THOMPSON *et al*, 2003), indivíduos em dieta restrita ou que não completaram todas as etapas da pesquisa. Também foram excluídos pacientes com DC com episódio de hospitalização relacionado à doença com prazo inferior a 6 meses.

6.2 DESENHO DE ESTUDO

O tipo utilizado foi transversal de intervenção. Na figura 2 vemos claramente o desenho de estudo empregado na metodologia deste estudo.

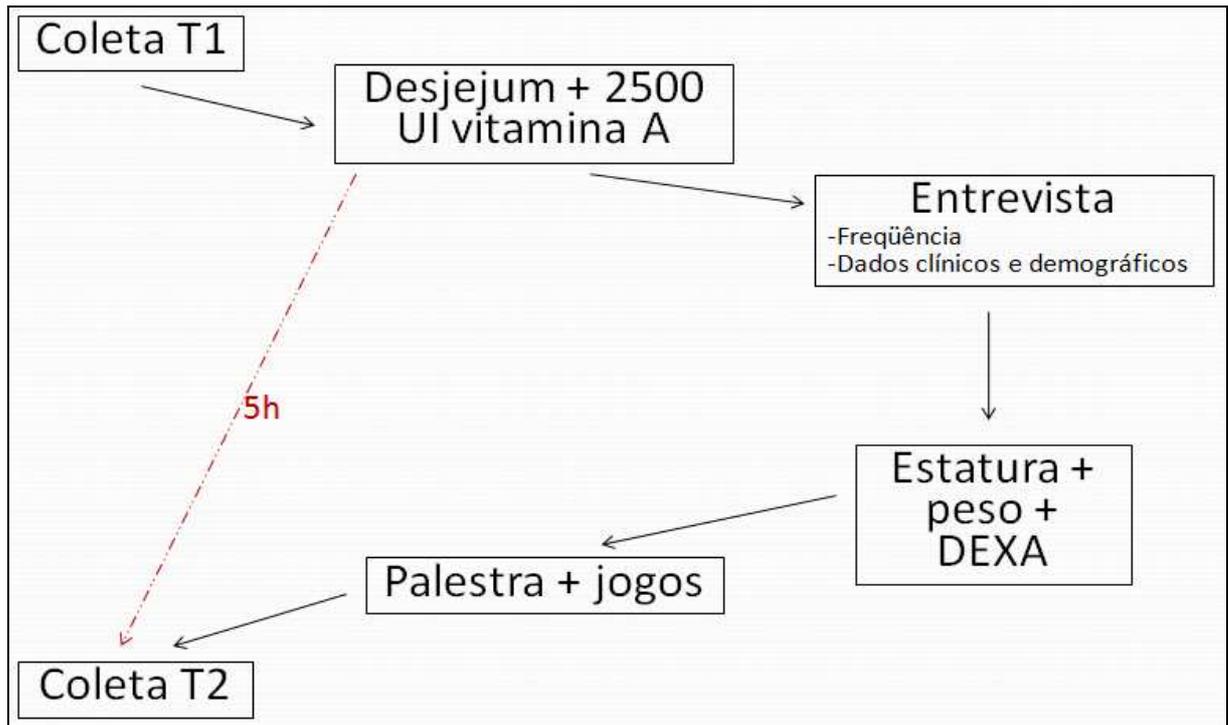


Figura 2. Cronograma metodológico

6.3 MÉTODOS

Os indivíduos foram selecionados segundo os critérios de inclusão e exclusão. No grupo DC os dados foram obtidos nos prontuários, e no grupo controle através de questionário. Durante atendimento ambulatorial, foi realizado o convite para participação do estudo e, se aceito e assinado o TCLE, foi agendada uma visita, sendo orientados a realizar jejum de 12 horas.

No dia da visita, os participantes foram submetidos à coleta da alíquota de 5mL de sangue sendo denominada de tempo1 (T1). Posteriormente, em local

propicio, foi realizada a suplementação oral e o jejum. Na seqüência, foram promovidas entrevistas individuais visando colher dados pessoais e clínicos (anexo B) para serem utilizados no índice de atividade de doença de Harvey-Bradsahw (anexo E) e aplicar o questionário de freqüência de consumo focado nas fontes de vitamina A (anexo A).

Foram aferidas medidas de estatura e peso, e, posteriormente, os pacientes do grupo DC foram submetidos à densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA). Após o término destas avaliações, foi ministrada uma palestra de 60 minutos pela nutricionista responsável pelo projeto visando complementar orientações nutricionais. Ao final, foi disponibilizado espaço para perguntas, discussão e jogos interativos.

Após 5 horas da ingestão da vitamina A e do jejum, foi realizada a coleta da segunda alíquota de sangue (5mL), denominada tempo2 (T2). Durante o intervalo entre T1 e T2 só foi permitido o consumo de água.

6.3.1 Aspectos clínicos e demográficos

Os aspectos clínicos e demográficos foram coletados na entrevista individual e nos prontuários dos pacientes. Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade, sexo, data do diagnóstico da doença e do início dos primeiros sintomas, medicamentos em uso, localização da doença, realização de cirurgias, utilização de suplementos vitamínicos, característica evolutiva da doença e resultados laboratoriais de rotina (Proteína C reativa e hemoglobina).

Foi utilizada a classificação de Viena no que se refere à idade de início, localização (ileal – L1, colón – L2, íleo-colon – L3, trato digestivo superior – L4) e

fenótipo (não estenosante não penetrante – B1, estenosante – B2, penetrante – B3) (GASCHE *et al*, 2000).

O Índice de Atividade de Doença utilizado foi o de Harvey-Bradshaw, que visa avaliar de forma diária o grau de atividade de doença do paciente com DC, constando de 5 variáveis clínicas (anexo E). Considera-se como doença em fase de remissão se a pontuação for inferior ou igual a 3, como atividade moderada se a pontuação for de 4 a 6, e como atividade acentuada se for acima ou igual a 7 (BEST, 2006).

6.3.2 Avaliação Nutricional

6.3.2.1 Antropometria

A medição do peso foi feita com balança Welmy tipo plataforma antropométrica manual, com precisão de 100g e capacidade de 150Kg. O paciente estava de pé na balança descalço e com o menor número de vestimenta possível. A estatura foi mensurada com estadiômetro, acoplado a balança, estando o paciente descalço, com os calcanhares juntos, costas eretas, braços estendidos e alinhados sobre o corpo e cabeça reta.

O Índice de Massa Corporal foi calculado pela seguinte fórmula (OMS, 1998): peso (Kg) / Estatura² (m²), sendo consideradas as seguintes categorias segundo os pontos de corte:

Tabela 1. Pontos de corte do Índice de Massa Corporal

IMC (Kg/m ²)	Classificação
<16	Desnutrição grave
≥16 a <17	Desnutrição moderada
≥17 a <18,5	Desnutrição leve
≥18,5 a <25	Eutrofia
≥25 a <30	Sobrepeso
≥30 a <35	Obesidade de grau I
≥35 a <40	Obesidade de grau II
≥40	Obesidade de grau III

Fonte: OMS (1998)

6.3.2.2 Densitometria por dupla emissão de raios-X (DEXA)

A densitometria por dupla emissão de raios-X é considerada atualmente o padrão ouro para análise de composição corporal *in vivo*, devido ao seu alto grau de acurácia, conveniência e segurança, já que tem baixo poder de exposição à radiação (MAZESS *et al*, 1990; SVENDSEN *et al*, 1993; TJELLESEN *et al*, 1998). O aparelho utilizado foi o Prodigy-GE®, calibrado diariamente, utilizando a metodologia descrita pelo fabricante para ajustar um possível desvio da linha de base. Este exame foi realizado no Departamento de Endocrinologia do HUCFF, logo após as aferições das medidas de peso e estatura. O paciente, ao ser submetido ao procedimento, permanecia em decúbito dorsal, com poucas vestimentas, por 20 minutos enquanto era realizado um escaneamento da cabeça aos pés.

Através da DEXA estimou-se a composição corporal baseada nos seguintes parâmetros: % de gordura corporal, massa magra (MM – Kg), conteúdo mineral ósseo (CMO - Kg), massa gorda (MG - Kg).

Foi utilizada a classificação de Lohman (1992) para categorizar o percentual de gordura corporal, sendo considerado como ideal a faixa de 20% a 30%. É considerado como reduzida se o valor estiver abaixo da faixa ideal e, se acima, como excesso de gordura corporal.

6.3.2.3 *Freqüência alimentar semi-quantitativa*

Realizado o recordatório semi-quantitativo (anexo A) com ênfase no consumo de vitamina A utilizando-se questionário previamente validado (SICHERI & EVERHART, 1998). Este questionário foi realizado através de entrevista individual com duração aproximada de 20 minutos.

6.3.3 Avaliação laboratorial e bioquímica de vitamina A

Nos prontuários foram verificados os resultados dos exames laboratoriais realizados pelos pacientes visando complementar informações.

Foi realizada a análise da concentração de retinol plasmático dos participantes conforme os seguintes cuidados: o local onde foi realizada a coleta não permitia a entrada de luz solar e tinha pouca iluminação artificial, sendo o tubo da coleta recoberto por papel alumínio visando a proteger contra luminosidade. A amostra retirada foi mantida em isopor com gelo desde a sua coleta até o local onde era centrifugada. O soro era armazenado em outro tubo envolto com papel alumínio, com posterior envio para análise no Laboratório Sergio Franco. A avaliação de retinol sérico foi realizada através do método CLAE (cromatografia líquida de alta

eficiência, Merck Hitachi, modelo LaChrom Elite, equipado com detectores por conjunto de diodos) de acordo com metodologia descrita por Chatzimichalakis *et al*, 2004.

A avaliação da concentração do retinol sérico foi realizada considerando os seguintes pontos (WHO, 1996):

- < 0,35 $\mu\text{mol/L}$ - Deficiência grave
- de 0,35 $\mu\text{mol/L}$ a < 0,70 $\mu\text{mol/L}$ - Deficiência moderada
- de 0,70 $\mu\text{mol/L}$ a < 1,05 $\mu\text{mol/L}$ - Deficiência leve
- \geq 1,05 $\mu\text{mol/L}$ - Retinol sérico adequado

6.3.4 Teste de RDR

O estoque hepático, quando deficiente, não consegue manter uma concentração adequada do retinol sérico, por isso a vitamina A ingerida é liberada quase imediatamente na corrente sanguínea para corrigir esta concentração inadequada. Portanto, um resultado positivo no teste de RDR significa um aumento no retinol sérico igual ou superior a 20%, caracterizando estoques depletados.

A quantidade utilizada no teste RDR é habitualmente de 1500 UI de vitamina A. Entretanto, considerando a possível dificuldade de absorção entérica e a predisposição a hipovitaminose A no grupo DC, utilizou-se a 2500UI de palmitato de retinila – quantidade preconizada pela Recomendação Diária de Ingestão (RDI, 2001), a fim de permitir uma leitura melhor dos resultados. A vitamina A foi administrada por via oral utilizando um gotejador que permite uma redução significativa do erro das dosagens administradas individualmente. A solução de vitamina A utilizada foi resultado de uma dissolução de 1mL do palmitato de retinol -

150000UI/mL (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.) em 59 mL de óleo de soja.

Visando aprimorar a digestão da vitamina e secundariamente a resposta do teste RDR, cada participante realizou um jejum logo após a ingestão da vitamina A. Esta facilitação é decorrente da presença de gorduras nesta refeição que estimulam a secreção de enzimas pancreáticas e de sais biliares, além de fornecer lipídios para formação dos quilomícrons (HARRISON, 2005).

Esta pequena refeição entregue pela equipe de pesquisa tinha um cardápio individualizado ao paciente de DC, sendo composto por uma bebida à base de leite de soja sabor morango (200mL) e um sanduíche - constituído de três fatias de pão de forma e margarina (uma colher sopa = 20g). No total, o teor de vitamina A foi de 111,5 mcg RAE (*Retinol Activity Equivalents*) e o de lipídeo foi de 16,2g.

6.3.5 Análise estatística

Variáveis qualitativas foram descritas de acordo com sua frequência absoluta e relativa e as variáveis quantitativas de distribuição simétrica e assimétrica foram descritas como média, desvio padrão e mediana. O teste *t* de Student foi utilizado para comparação entre os valores e as médias de amostras independentes com intervalo de confiança de 95%. Para comparar os dois grupos foi utilizado um teste não paramétrico, Mann-Whitney. Para analisar a associação entre os grupos foi utilizado o teste qui-quadrado para teste de independência.

O nível de significância adotado foi de 5% e a análise dos dados foi realizada com o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) para *Windows* versão 16.0.

6.4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Após esclarecimentos considerando os objetivos e procedimentos da pesquisa, foi entregue aos pacientes o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (anexo C) sendo devidamente assinado e datado pelo paciente e por uma testemunha presente. O anonimato dos resultados foi assegurado, assim como a recusa da participação. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC) em 08 de dezembro de 2006 (anexo D).

Os indivíduos incluídos neste projeto não foram em momento algum negligenciados quanto ao acompanhamento clínico, nutricional e médico durante e após a realização do mesmo. O estudo não interferiu nem modificou a orientação oriunda dos profissionais envolvidos no atendimento do paciente.

Ao final do projeto, os resultados individuais serão fornecidos a cada participante com uma breve explicação quanto ao significado nutricional desses resultados.

7 RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS GRUPOS DC E CONTROLE

Do total de 38 indivíduos com DC, 20 (53%) eram do gênero feminino. No grupo controle, composto por 33 indivíduos saudáveis 19 (58%) eram mulheres. Esta distribuição é estatisticamente semelhante entre os grupos ($p = 0,678$).

Também não houve diferença estatística referente à idade dos grupos DC e Controle ($39,2 \pm 10,3$ anos e $34,7 \pm 13,05$ anos, respectivamente) ($p = 0,11$) sendo 17 pacientes do grupo DC e 19 do grupo controle com idade inferior a 40 anos.

7.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO DC

As características clínicas podem ser observadas na tabela 2:

Tabela 2. Características clínicas do grupo com doença de Crohn

Parâmetros	n	%
Atividade de doença (n = 38) ¹		
Em remissão	33	86,9
Atividade moderada	4	10,5
Atividade acentuada	1	2,6
Localização da Doença de Crohn (n = 35) ²		
Ileo (L1)	12	34,3
Colon (L2)	8	22,9
Ileocolon (L3)	15	42,9
Trato digestivo superior (L4)	0	0
Tipo evolutivo (n = 31) ²		
Não estenosante e não penetrante (B1)	6	19,4
Estenosante (B2)	9	29,0
Penetrante (B3)	16	51,6
Cirurgias (n = 38) ³		
Nenhuma	18	47,4
Ressecção ileal	5	13,1
Ressecção não ileal	3	7,9
Outros procedimentos ⁴	12	31,6
Medicamentos em uso (n = 38) ⁵		
Sulfassalazina e Derivados de 5 ASA	25	65,8
Imunossupressor ⁶	28	73,7
Corticosteróide	3	7,9
Terapia biológica ⁷	3	7,9
Antibióticos ⁸	1	2,6
Uso de suplementos (n = 38) ⁵		
Nenhum	28	73,7
Ferro	4	10,5
Ácido fólico	5	13,2
Vitamina D	2	5,3
Cálcio	2	5,3
Vitamina B12	2	5,3
Parâmetros	média ± desvio padrão	
Duração doença sem diagnóstico (anos) (n = 38)	3,76 ± 5,21	
Hemoglobina (g/dL) (n = 34)	13,6 ± 1,70	

¹ Índice de Harvey-Bradsahw*² Classificação de Viena (Gasche *et al*, 2000)³ Os procedimentos cirúrgicos foram realizados no mínimo 1 ano antes da entrevista⁴ Fístula, apendicectomia, colecistectomia, fissura, ligadura⁵ Os pacientes podem estar usando associações⁶ Azatioprina; ⁷ Infliximabe; ⁸ Metronidazol

Quanto aos resultados laboratoriais, o percentual de pacientes com a concentração de hemoglobina inferior ao ideal (13 a 18g/dL para homens e 12 a 16g/dL para mulheres) no grupo DC foi de 21% (7/34).

O exame da proteína C reativa (PCR) foi positivo em 11 (38%, n = 29) indivíduos do grupo DC.

7.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL

A distribuição de IMC no grupo DC foi de 10% (4/38) abaixo do ideal, 49% (19/38) eutrófico, 24% (9/38) sobrepeso e 16% (6/38) obesidade (gráfico 1).

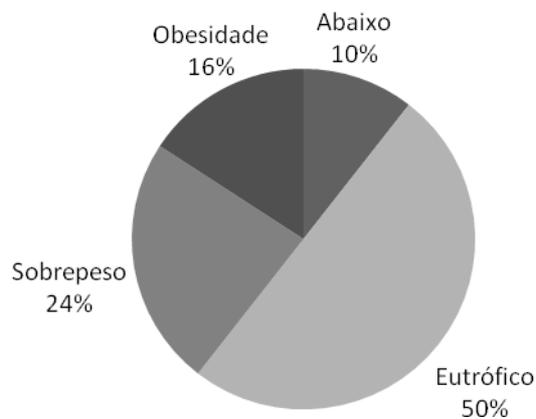


Gráfico 1. Distribuição do Índice de Massa Corporal no grupo com doença de Crohn

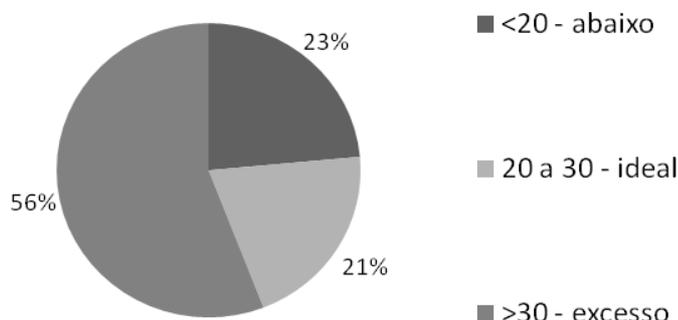


Gráfico 2. Classificação do percentual de gordura corporal no grupo com doença de Crohn segundo Lohman (1992)

Verifica-se que na distribuição do percentual de gordura corporal (gráfico 2) há um predomínio (56% - 19/34) de excesso de gordura corporal no grupo DC.

Os resultados da composição corporal do grupo DC avaliados pela DEXA estão demonstrados na tabela 3.

Tabela 3. Parâmetros de composição corporal do grupo com doença de Crohn (n=34)

Parâmetros	Média \pm desvio padrão
MM* (Kg)	42,01 \pm 11,63
CMO** (Kg)	2,39 \pm 9,73
Gordura Corporal (Kg)	20,34 \pm 0,51
Gordura Corporal (%)	31,59 \pm 10,89

*MM: massa magra

**CMO: conteúdo mineral ósseo

Pacientes do grupo DC submetidos a cirurgias de ressecção intestinal apresentaram a MM (35 \pm 6,9Kg vs 42.7 \pm 9,6Kg) e o peso (55,5 \pm 11,3Kg vs 68,8 \pm 14,4Kg) significativamente inferiores aos sem ressecção ($p = 0,03$ e $p = 0,02$,

respectivamente). O IMC, gordura corporal (Kg e %), CMO e o tempo de doença não foram diferentes no grupo com e sem ressecção intestinal ($p=0,07$; $p= 0,25$; $p=0,86$, $p=0,06$ e $p=0,52$, respectivamente).

7.4 FREQUÊNCIA ALIMENTAR

No questionário de frequência da ingestão de vitamina A, 26 (70%, $n = 37$) pacientes do grupo DC apresentaram ingestão adequada de acordo com a RDI, 2001 (900 mcg/dia para homens e 700 mcg/dia para mulheres).

Não houve diferença na ingestão de vitamina A entre os gêneros feminino e masculino ($p = 0,951$). A média de consumo segundo gênero podem ser vistas na tabela 4.

Tabela 4. Consumo de vitamina A por gênero no grupo com doença de Crohn

mcg Vit A/ dia	Feminino (n=20)	Masculino (n=17)
Total (média)	1173,63 \pm 665,14	1609,46 \pm 2130,18

Tabela 5. Consumo de vitamina A segundo presença de hipovitaminose A no grupo com doença de Crohn

	mcg Vit A/ dia
DC s/ Hipovitaminose A (n=26)	1510,5 \pm 1761,3
DC c/ Hipovitaminose A (n=11)	1050,9 \pm 597,6

Como visto na tabela 5, houve uma diferença numérica no consumo de vitamina A sendo menor naqueles com hipovitaminose A, entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,55$). Além disso, a ingestão inadequada de retinol não interferiu na presença ou não de deficiência de retinol ($p = 0,566$).

7.5 ANÁLISE BIOQUÍMICA DA VITAMINA A

No exame de retinol sérico 27 pacientes (71%, n = 38) com DC apresentaram valores dentro dos limites da normalidade (tabela 6). Em 29% (11/38) do grupo DC e em 15% (5/33) do controle, a concentração sérica de retinol foi inferior a 1,05 $\mu\text{mol/L}$. O percentual de pacientes com deficiência grave e moderada, excluindo-se a deficiência leve, foi estatisticamente superior no grupo DC se comparado ao controle (24% vs 6%) ($p = 0,042$).

Tabela 6. Concentração de retinol sérico

Concentração de retinol ($\mu\text{mol/L}$)	DC		Controle	
	n	%	n	%
$\geq 1,05$	27	71	28	85
1,05 a 0,70	2	5	3	9
0,70 a 0,35	5	13	1	3
$< 0,35$	4	11	1	3

Não foi encontrada nenhuma associação entre a localização ileal da DC e a presença de deficiência de vitamina A ($p = 0,1604$).

O tempo de duração de doença ($p = 0,255$), a realização de cirurgias intestinais ($p = 0,386$) (tabela 7) ou o uso de suplementação de ácido fólico ($p = 0,559$) ou ferro ($p = 0,854$) não interferiram nas chances de desenvolver deficiência de retinol.

Tabela 7. Tipos de cirurgia e a deficiência de retinol

Tipo de cirurgia	Com deficiência de retinol (n=11)	Sem deficiência de retinol (n=27)	p
Todas as cirurgias	7	13	0,386
Ressecção ileal	2	3	0,956
Outros procedimentos*	5	10	1

* fístula, apendicectomia, colecistectomia, fissura, ligadura e ressecções não-ileais

No que se refere aos resultados laboratoriais, não foi verificada nenhuma relação entre a baixa concentração de hemoglobina ($p = 0,4782$) e a positividade da PCR ($p = 0,558$) com a deficiência de retinol.

Os pacientes com deficiência de retinol apresentaram IMC (21,7 vs 25,7 Kg/m²), peso (58,8 vs 69 Kg), e gordura corporal (13,2 vs 22,5 Kg) significativamente inferiores aos que não tinham esta deficiência ($p = 0,029$; $p = 0,05$; $p = 0,032$, respectivamente).

Os parâmetros de composição corporal no grupo DC segundo a existência ou não da deficiência de retinol podem ser visualizados na tabela 8.

Tabela 8. Comparação de parâmetros de composição corporal segundo concentração de retinol sérico

Parâmetros	Com deficiência de retinol (n=11)	Sem deficiência (n=26)	p
IMC*	21,69 ± 2,74	25,65 ± 5,48	0,029
Peso (Kg)	58,75 ± 9,46	68,96 ± 15,59	0,051
% gordura corporal	26,13 ± 10,32	33,27 ± 11,68	0,131
MM** (Kg)	38,66 ± 8,35	43,04 ± 10,03	0,272
CMO*** (Kg)	2,21 ± 0,55	2,44 ± 0,5	0,273
Gordura corporal (Kg)	13,22 ± 5,43	22,53 ± 11,28	0,032
Tempo doença (anos)	6,73 ± 7,89	2,41 ± 2,94	0,164

*IMC; índice de massa corporal

**MM: massa magra

***CMO: conteúdo mineral ósseo

7.6 TESTE RDR

Na tabela 9 podemos observar todos os indivíduos que apresentaram em jejum concentração sérica inadequada de retinol. Dentre os onze pacientes com DC apenas um não teve resultado positivo da RDR, ou seja, não teve um aumento mínimo de 20% na concentração sérica de retinol. No grupo controle, dos cinco que apresentaram a deficiência também houve apenas um não teve aumento de 20%.

Tabela 9. Valores inadequados de retinol sérico no tempo 1 dos grupos doença de Crohn e controle

Grupo	T1	T2	%Aumento
DC	0,29	1,00	244,8
DC	0,26	1,00	284,6
DC	0,50	1,30	160,0
DC	0,40	1,90	375,0
DC	0,28	2,30	721,4
DC	0,40	0,50	25,0
DC	0,50	1,00	100,0
DC	0,50	0,60	20,0
DC	0,3	1,9	533,3
DC	1,0	1,0	0,0
DC	1,0	1,5	50,0
Controle	0,9	1,3	44,4
Controle	0,5	0,9	80,0
Controle	1,0	0,9	-10,0
Controle	1,0	2,0	100,0
Controle	0,3	1,9	555,2

Estes subgrupos, formados apenas com aqueles que apresentaram deficiência no exame em jejum, não tiveram nenhuma diferença quanto à média do percentual de aumento de retinol do T1 para o T2 ($p = 0,496$) nem quanto à média da diferença de T1 para T2 ($p = 0,649$).

A tabela 10 mostra oito pacientes que mesmo com retinol sérico de jejum adequado teve um resultado positivo no teste de RDR.

Tabela 10. Valores adequados de retinol sérico no tempo 1 com aumento igual ou superior a 20% no tempo 2 dos grupos doença de Crohn e controle

Grupo	T1	T2	%Aumento
DC	1,3	8,2	530,8
DC	1,5	2,3	53,3
DC	1,4	3,0	114,3
DC	2,9	3,8	31,0
DC	2,6	3,3	26,9
Controle	1,8	2,2	22,2
Controle	1,3	1,6	23,1
Controle	1,4	1,7	21,4

8 DISCUSSÃO

A Doença de Crohn é uma enfermidade crônica e causa considerável transtorno diário na vida dos pacientes. Contudo, o avanço constante no diagnóstico mais precoce e no tratamento tornou possível uma vida relativamente normal mesmo tendo DC.

Estudos de décadas passadas têm demonstrado um comprometimento nutricional importante de pacientes com DC, caracterizando perda ponderal que pode atingir cerca de 40% dos pacientes ambulatoriais, mesmo em fase de remissão (VAN PATTTER *et al*, 1954; LANFRANCHI, *et al* 1984; CAPRISTO *et al*, 1998).

Os resultados deste estudo mostram um novo retrato desta população de pacientes, onde era prevalente a desnutrição energético proteica, e agora passa a ser caracterizada pelo excesso de peso associado à ingestão dietética inadequada de micronutrientes, corroborando os achados de Hartman *et al* (2009).

A detecção mais precoce da doença e de deficiências nutricionais associados à introdução de tratamentos específicos mais eficazes poderia justificar o melhor estado nutricional dos pacientes com DC, onde apenas 11% dos pacientes deste estudo apresentaram IMC abaixo do ideal. Apesar da evolução constante no diagnóstico, o tempo médio para a realização do mesmo neste estudo foi de 4 anos. Entretanto, a média do tempo de acompanhamento ambulatorial foi de 8 anos, durante os quais houve orientação médica e nutricional, possibilitando com que a

maioria dos pacientes deste estudo estivessem em remissão, sem uso de corticosteróide e com bom desempenho nutricional.

Estudos epidemiológicos populacionais de países industrializados e em desenvolvimento demonstram uma crescente tendência nutricional ao sobrepeso ou obesidade, o que provavelmente está relacionado a uma dieta hipercalórica e pobre em fibras, vitaminas e minerais. Seguindo esta tendência mundial, a população de pacientes com DII tende a utilizar dieta semelhante (GUERREIRO *et al*, 2007; BIN *et al*, 2010) e, se associado ao aumento do sedentarismo (OUTEIRAL, 2008), poderia justificar o aumento do percentual de gordura corporal já descrito na literatura (JAHNSEN *et al*, 2003).

Considerando os resultados obtidos pela DEXA neste estudo verificamos que 40% dos pacientes estavam acima do peso (24% sobrepeso e 16% obesidade), 55% tinham aumento de gordura corporal.

Ao comparamos estes resultados com os de Jahnsen *et al* (2003), percebe-se que a distribuição corporal é semelhante. As pequenas diferenças mostram que tivemos um IMC ligeiramente mais alto (24,5 vs 23,3), podendo ser explicado pela redução mais significativa na estatura (164cm vs 170,7cm) do que no peso (65,8Kg vs 67,7Kg) quando comparados com o artigo de Jahnsen *et al* (2003).

A baixa estatura poderia ser decorrente do surgimento da DC em indivíduos muito jovens (ALEMZADEH *et al*, 2002), entretanto, sabe-se que o perfil estatural da população brasileira tende a ser menor que o das populações européias e americanas (ZIZMAN & RUBIN, 2009).

Neste estudo, como houve predomínio de pacientes com a doença em fase de remissão, não foi possível a verificação de modificações na composição corporal relativas às diferentes fases de atividade como o realizado por Rocha *et al* (2009),

onde verificaram uma depleção de massa muscular mais acentuada e uma redução maior de IMC em pacientes com a doença em atividade, mesmo que eutróficos (ROCHA *et al*, 2009).

Foi evidenciada de forma significativa a redução de massa magra no grupo DC em pacientes com história prévia de ressecção intestinal. Este achado, entretanto, não foi significativo no estudo de Haderslev *et al* (2003). Como os procedimentos cirúrgicos de ressecção intestinal ainda são uma realidade no processo evolutivo da doença de Crohn, e como a maioria das drogas empregadas no tratamento não interfere na história natural da doença, torna-se importante a avaliação nutricional precoce e a manutenção deste acompanhamento.

Verificou-se neste estudo que a maioria dos pacientes com DC (70%) mantém uma ingestão adequada de vitamina A. Não foi possível neste estudo verificar se a ingestão alimentar estava diferenciada na fase de atividade e na de remissão, pois como já foi dito anteriormente a amostra de pacientes com DC era constituída principalmente por pacientes em fase de remissão (86,9%).

Apesar da diferença numérica, não foi encontrada diferença significativa na quantidade ingerida de vitamina A entre os indivíduos com e sem a hipovitaminose A, sugerindo que a ingestão não tenha sido um fator determinante da deficiência nestes pacientes.

No grupo com DC, 29% dos pacientes apresentaram hipovitaminose A, um percentual mais elevado do que o encontrado em grupos considerados como tradicionais de risco de deficiência de vitamina A, ou seja, gestantes, puérperas, recém-nascidos e lactentes (WHO, 1996), o que pode ser justificada pela constante inflamação encontrada na DC.

O percentual de deficiência de retinol, sem considerar a deficiência leve, foi significativamente maior no grupo DC do que no controle. Entretanto, não foi possível encontrar interferência da ingestão de vitamina A dietética, da localização ileal da DC, do tempo de duração da doença, da realização de ressecção intestinal, da atividade da doença ou do uso de suplemento de ferro ou ácido fólico sobre as chances de desenvolver deficiência de retinol. Destaca-se novamente que nossa seleção foi bastante limitada e restrita por ser uma enfermidade relativamente rara e com muitas complicações.

Neste estudo 77% dos pacientes tinham no mínimo acometimento ileal, isto já era esperado, já que é o local mais afetado na DC. Salientamos que mesmo sendo o íleo o principal local de absorção da vitamina A, não houve diferença significativa quanto ao acometimento ileal e não-ileal da doença, assim como a história prévia de realização ou não de ressecções ileais. Este achado pode estar relacionado ao fato de não haver uma distribuição heterogênea do processo inflamatório dentro de um mesmo segmento, permitindo uma adaptação da absorção de nutrientes, como a vitamina A, nas áreas de mucosa normal do segmento ileal.

No que se refere às medicações utilizadas pelo grupo DC deste estudo, verificamos um predomínio na utilização de imunossupressores (azatioprina) e derivados de 5ASA, que não têm sido relatados como fatores que possam interferir na absorção da vitamina A. Apesar da descrição de Zimmermann (2001) sobre a atuação dos aminossalicilatos na remoção sérica da vitamina A, neste estudo não foi observado a redução da concentração desta vitamina nos pacientes usuários destes medicamentos. Outras drogas de uso não específico para o tratamento da DC, que poderiam estar sendo empregadas no tratamento de co-morbidades e com potencial

de interferência na absorção da vitamina A, foram previamente consideradas quando empregados os critérios de exclusão na seleção de pacientes.

No grupo DC, 74% dos pacientes não utilizavam nenhum tipo de suplementação, mostrando que o estado nutricional de nossa amostra se encontra fora de risco nutricional, estando a maioria em fase de remissão e utilizando poucos medicamentos que interfiram na absorção de micronutrientes.

Apesar da maioria dos pacientes incluídos neste estudo estarem em fase de remissão clínica, a PCR mostrou-se positiva em 38% dos casos, caracterizando a capacidade do exame da PCR ultra-sensível em detectar estados inflamatórios subclínicos. Outro fator que poderia influenciar na elevação da PCR seria um aumento na secreção de proteínas de fase aguda por adipócitos descritas em pacientes obesos (TRAYHURN, 2003; BULLO *et al*, 2003), entretanto devido ao número pequeno de pacientes com hipovitaminose A e aumento da gordura corporal, não foi possível verificar esta assertiva.

Diversos estudos mostram a correlação negativa entre o grau de obesidade e vitamina A. A deficiência de vitamina A facilitaria a inibição da apoptose de monócitos, a redução da termogênese adaptável e o aumento no recrutamento de pré-adipócitos a adipócitos, resultando no aumento do tecido adiposo, que pode ser considerado como um tecido de potencial inflamatório por produzir citocinas pró-inflamatórias (JEYAKUMAR *et al*, 2006; JEYAKUMAR *et al*, 2007). Portanto, a obesidade aumenta o estresse oxidativo através da liberação de radicais livres e, na tentativa de promover um equilíbrio, eleva o gasto de antioxidantes, como a vitamina A (CZERNICHO & HERCBERG, 2001). Entretanto, na população estudada foi verificado que indivíduos com deficiência de vitamina A apresentavam uma redução estatisticamente significativa de IMC, peso e gordura corporal (Kg) se comparados

com os pacientes sem deficiência. Postula-se que nesta amostra de pacientes, onde há desequilíbrio oxidativo, o tecido adiposo teve pouca contribuição neste desequilíbrio. Logo, aventa-se que a DC seja a responsável, independente do grau de atividade ou localização da doença, pela manutenção do elevado estresse oxidativo.

Outra hipótese que justificaria a deficiência de vitamina A na DC, seria o desvio da síntese protéica, que ocorre durante processo inflamatório visando à maior produção de proteínas de fase aguda, como a PCR, diminuindo a produção de outras como a PLR e transtiretina. A baixa disponibilidade dessas proteínas prejudicaria a absorção e a mobilização do retinol para a corrente sanguínea, facilitando a instalação do déficit de vitamina A (REIMUND *et al*, 2005). A presença de positividade no teste RDR na maioria dos pacientes com deficiência de retinol nos faz acreditar que a reserva hepática não tenha sido suficiente para a manutenção da concentração adequada de retinol sérico. Conseqüentemente, a vitamina A ingerida foi liberada diretamente para a corrente sanguínea gerando um aumento igual ou superior a 20% na sua concentração sérica.

A resposta de normalização da concentração sérica do retinol no T2 ($>1,05$ $\mu\text{mol/L}$) em pacientes anteriormente deficitários (T1), demonstra que a absorção e a mobilização hepática do retinol no grupo DC foram eficientes. De acordo com os testes estatísticos, onde o percentual de aumento de T1 para T2 e a diferença numérica (T2-T1) dos indivíduos com deficiência não foram estatisticamente diferentes entre os grupos DC e controle, mostra que, provavelmente a eficiência de absorção e mobilização do grupo com DC foi tão eficiente quanto no grupo controle.

No teste de RDR dos indivíduos sem hipovitaminose A, 5 do grupo DC e 3 do grupo controle apresentaram resultados positivos, mostrando que apesar de ainda

manterem a concentração sérica de retinol adequada, já apresentam uma reserva hepática deficiente, constituindo grupo de risco para a deficiência de retinol.

Postulamos que a deficiência de retinol na DC provavelmente não está relacionada à malabsorção, redução da ingestão ou alteração na mobilização hepática da vitamina A. Além disso, mesmo com consumo dietético de vitamina A adequado, a deficiência ainda pôde ser detectada. Apesar do exame de PCR não estar associado à deficiência de retinol, não pode ser afastada a hipótese de que estes pacientes cursam com a presença constante da inflamação, mesmo em remissão, mantendo elevado o estresse oxidativo. Frente a estas constatações, a inadequação da concentração sérica de retinol poderia ser decorrente do quadro inflamatório da DC que é caracterizado pela alta utilização metabólica de antioxidantes, como a vitamina A, contra o estresse oxidativo.

9 CONCLUSÕES

✓ Verificou-se que a população deste estudo apresentou um estado nutricional sem risco de desnutrição.

✓ O excesso de gordura corporal, sobrepeso ou obesidade são características nutricionais desta amostra de pacientes com doença de Crohn.

✓ Pacientes submetidos à realização de ressecções intestinais apresentaram significativa redução de peso e massa magra.

✓ Pacientes com DC e deficiência de vitamina A apresentavam uma redução estatisticamente significativa de IMC, peso e gordura corporal (Kg).

✓ A maioria dos pacientes mantinha a ingestão adequada de vitamina.

✓ Não foi encontrada diferença significativa na quantidade ingerida de vitamina A entre os indivíduos com e sem hipovitaminose A.

✓ A prevalência de deficiência de vitamina A no grupo DC foi estatisticamente superior ao grupo controle.

✓ Indivíduos de ambos os grupos mesmo com concentração sérica adequada de vitamina A em jejum podem cursar com depleção da reserva hepática de retinol.

✓ Não houve diferença estatística significativa no teste de RDR entre os grupos mostrando, provavelmente que a eficiência da mobilização e da absorção no grupo DC seria estatisticamente igual ao grupo controle.

✓ Postula-se que o contínuo processo inflamatório, a que estão submetidos os pacientes com doença de Crohn, pode representar uma causa importante da maior depleção de vitamina A decorrente do alto estresse oxidativo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGHDASSI, E.; et al. Antioxidant Vitamin Supplementation in Crohn's Disease Decreases Oxidative Stress: A Randomized Controlles Trial. **Am J Gastroenterol**, U.S.A., v. 98, p. 348-353, 2003.
2. AGHDASSI, E.; et al. Adequacy of nutritional intake in a Canadian population of patients with Crohn's disease. **J Am Diet Assoc**, v. 107, p. 1575-1580, 2007.
3. ALEMZADEH, N.; et al. Adult height in patients with early onset of Crohn's Disease. **Gut**, v. 51, p. 26-29, 2002.
4. ARMUZZI, A.; et al. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. **Gut**, United Kingdom, v. 52, p. 1133-1139, 2003.
5. BAKER, J. P.; et al. Nutritional assessment: a comparison of clinical judgment and objective measurements. **N Engl J Med**, U.S.A. v. 306, p. 969-972, 1982.
6. BALLINGER, A.; et al. The role of medial hypothalamic serotonin in the suppression of feeding in a rat model of colitis. **Gastroenterology**, v. 118, p. 544-553, 2000.
7. BARON, S.; et al. Environmental risk factors in pediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. **Gut**, United Kingdom, v. 54, p. 357-363, 2005.
8. BATES, C. J. Vitamin A. **The lancet**, Inglaterra, v. 345, p. 31-35, 1995.
9. BENJAMIN, J.; et al. Nutritional status of patients with Crohn's disease. **Indian J Gastroenterol**, v. 27, p. 195-200, 2008.
10. BEST, W. R.; et al. Development of a Crohn's Disease Activity Index. National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterol**, v. 70(3), p. 439-444, 1976.
11. BEST, W. R.; et al. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). **Gastroenterol**, v. 77: 843-846, 1979.

12. BEST, W. R. Predicting the Crohn's disease activity index from the harvey-bradshaw index. **Inflam Bowel Dis**, v. 12 (4), p. 304 – 310, 2006.
13. BIN, C. M.; et al. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, anthropometry and biochemical markers in assessing nutritional status of patients with Crohn's disease in clinical remission. **Dig Dis Sci**, v. 55(1), P. 137-144, 2010.
14. BLOMHOFF, R. Transport and metabolism of vitamin A. **Nutr Rev**, n. 2, v. 52, p. 13-23, 1994.
15. BOUSVAROUS, A.; et al. Vitamins A and E serum levels in children and young adults with inflammatory bowel disease: Effect of disease activity. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, U.S.A., v. 26(2), p. 129-135, 1998.
16. BULLO, M.; et al. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. **Obesity Res**, v. 11, p. 525-531, 2003.
17. CAMPOS, F. G.; et al. Inflammatory bowel diseases: Principles of nutritional therapy. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, São Paulo, v. 57(4), p. 187-198, 2002.
18. CAPRISTO, E.; et al. Effect of disease localization on the anthropometric and metabolic features of Crohn's disease. **Am J Gastroenterol**, v. 93, p. 2411–2419, 1998.
19. CARTER, M. J.; LOBO, A. J.; TRAVIS, S. P. L. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, United Kingdom, v. 53 (Supplement 5), p. v1-v16, 2004.
20. CHANG, S. Hepatic clearance of chylomicron remnants in mice lacking apoprotein E. **Biochim Biophys Acta**, v. 1215, p. 205-208, 1994.
21. CHATZIMICHALAKIS, P.F.; SAMANIDOU, V.F.; PAPADOYANNIS, I.N. Development of a validated liquid chromatography method for the simultaneous determination of eight fat-soluble vitamins in biological fluids after solid-phase extraction. **J Chromatography B**, v. 805, p. 289-296, 2004.
22. CHEN, Q., ROSS, A.C. Retinoid acid regulates CD1 gene expression at the transcriptional level in human and rodent monocytic cells. **Exp Biol Med**, U.S.A., v. 232, p. 499-494, 2007.
23. CRAMA-BOHBOUTH, G.; et al. Are activity indices helpful in assessing active intestinal inflammation in Crohn's disease? **Gut**, United Kingdom, v. 30, p. 1236-40, 1989.

24. CZERNICHO, S.; HERCBERG, S. Interventional studies concerning the role of antioxidants vitamins in cardiovascular diseases; a review. **J Nutrition, Health & Aging**, v. 5(3), p. 188-195, 2001.
25. DA SILVA, R.; LOPES Jr, E.; SARNI, R. O. S. Níveis plasmáticos de vitamina A em crianças carentes com pneumonia na fase aguda. **J Pediatr**, U. S. A., v. 2, n. 18, p. 162-168, 2005.
26. DETSKY, A. S.; et al. What is subjective global assessment of nutritional status? **J Parenter Enteral Nutr**, U. S. A, v. 11, p. 8-13, 1987.
27. D'ODORICO, A.; et al. Reduced plasma antioxidant concentrations and increased oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease. **Scand J Gastroenterol**, [S.I.], v. 36 (12), p.1289-1294, 2001.
28. FANG, Y. Z.; YANG, S.; WU, G. Free radicals, antioxidants and nutrition. **Nutrition**, v. 18, n. 10, p. 872-879, 2002.
29. FERNANDEZ-BANARES, F.; et al. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. **Am J Gastroenterol**, U.S.A., v. 84(7), p. 744-748, 1989.
30. FILIPPI, J.; et al. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. **Inflamm Bowel Dis**, v. 12, p. 185-191, 2006.
31. FLORES, H.. ARAÚJO, C.R. liver levels of retinol in unselected necropsy specimens: a prevalence survey of vitamin A deficiency in ted necropsy specimens. In Recife, Brasil. **Am J Clin Nutr**, U. S. A., v. 58, p. 192-197, 1984.
32. GASCHÉ, C.; et al. A simple classification of Crohn's Disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. **Inflamm Bowel Dis**, v. 6(1), p. 8-15, 2000.
33. GASSUL, M. A. Review article: the role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease. **Aliment Pharmacol Ther**, U. S. A., v. 4 (suppl), p. 79-83, 2004.
34. GAZOULI, M.; et al. Single nucleotide polymorphisms of the OCTN1, OCTN2, and DLG5 genes in Greek patients with Crohn's disease. **World J Gastroenterol**, v. 11(47), p. 7525-7530, 2005.
35. GEERLING, B. J.; et al. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. **Am J Clin Nutr**, U. S. A., v. 67(5), p. 919-926, 1998.

36. GEERLING, B. J.; *et al.* The relation between antioxidant status and alterations in fatty acid profile in patients with Crohn's disease and controls. **Scand J Gastroenterol**, [S.I.], v. 34, p. 1108-1116, 1999.
37. GRISHAM, M. B. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. **Lancet**, Inglaterra, v. 344, p. 859-861, 1994.
38. GUERREIRO, S. C.; *et al.* A comprehensive approach to evaluate nutritional status in Crohn's patients in the era of biologic therapy: a case control study. **Am J Gastroenterol**, v. 102, p. 2551-2556, 2007.
39. HADERSLEV, K. V.; *et al.* Body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry in patients who have undergone small-intestinal resection. **Am J Clin Nutr**, U. S. A., v. 78, p 78–83, 2003.
40. HAMPE, J.; *et al.* Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. **Lancet**, Inglaterra, v. 357, p. 1925-1928, 2001.
41. HARRIS, M. L.; *et al.* Free Radicals and Other Reactive Oxygen Metabolites in Inflammatory Bowel Disease. Cause, Consequence, or Epiphenoma? **Pharmacol Ther**, v. 53, p. 375-408, 1992.
42. HARRISON, E. H. Mechanisms of Digestion and Absorption of Dietary Vitamin A. **Ann Rev of Nutr**, v. 25, p. 87-92, 2005.
43. HARTMAN, C.; ELIAKIM, R.; SHAMIR, R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. **World J Gastroenterol**, v. 15(21), p. 2570-2578, 2009.
44. HARVEY, R. F.; BRADSHAW, J. M. A simple index of Crohn's-disease activity. **Lancet**, v. 1(8167), p. 514, 1980.
45. HEIDE, F. V. D.; *et al.* Effects of Active and Passive Smoking on Disease Course of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 15, p. 1199 –1207, 2009.
46. HENDRICKSON, B. A.; GOKHALE, R.; CHO, J. H. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. **Clin Microbiol Rev**, U. S. A., v. 15, p. 79 –94, 2002.
47. HESS, D.; *et al.* Simultaneous determination of retinol, tocopherols, carotenes and lycopene in plasma by means of high-performance liquid chromatography on reversed phase. **Internat J Vit Nutr Res**, v. 61, p. 232-238, 1991.

48.HISAMATSU, T.; et al. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. **Gastroenterol**, v. 124, p. 993–1000, 2003.

49.IOM (institute of medicine). **Vitamin A**. In: Dietary Reference Intakes for vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington: National Academy Press. p. 82-161, 2001.

50.IRVINE, E.; FARROKHYAR, F.; SWARBRICK, E. T. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. **Scand J Gastroenterology**. v. 36, p. 2-15, 2001.

51.JAHNSEN, J.; et al. Body Composition in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. **Am J Gastroenterol**, U. S. A., v. 98, n. 7, p. 1556-1562, 2003.

52.JANCZEWSKA, I.; et al. Metabolism of vitamin A in inflammatory bowel disease. **Hepatogastroenterol**, U.S.A., v. 38, p. 391-395, 1991.

53.JEYAKUMAR, S. M.; VAJERSWARIA, A.; GIRIDHARAN, N. V. Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity: in obese mutant rat model of WNIN/Ob strain. Obesity Resarch. **J Mol Endocrinol**, v .35, p. 391-398, 2006.

54.JEYAKUMAR, S. M.; VAJERSWARIA, A.; GIRIDHARAN, N. V. Impact of vitamin A on high-density lipoprotein-cholesterol and scavenger receptor class BI in the obese rat. **Obesity**, v. 15, p. 322-329, 2007.

55.JOHNSON, G. J.; COSNES, J.; MANSFIELD, J. C. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 15, p. 921-931, 2005.

56.KARMIRIS, K.; et al. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 12, p. 100-105, 2006.

57.KENNEDY, C. M; KUHN, P. H.; STEIN, Z. Vitamin A and HIV infection: disease progression, mortality and transmission. **Nutrition Reviews**, v .58, p. 291-303, 2000.

58.KROK, K. L.; LICHTENSTEIN, G. R. Nutrition in Crohn's disease. **Curr Opin Gastroenterol**, U.S.A., v. 19, p. 148-153, 2003.

59.KUROKI, F.; et al. Multiple vitamin status in Crohn's disease: Correlation with disease activity. **Dig Dis Sci**, Holanda, v. 38(9), p. 1614-1618, 1993.

60.LANFRANCHI, G. A.; et al. Assessment of nutritional status in Crohn's disease in remission or low activity. **Hepatogastroenterology**, v. 31, p. 129-132, 1984.

61. LANGHORST, J.; et al. Noninvasive Markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: Performance of Fecal Lactoferrin, Calprotectin and PNMN-elastase, CRP and clinical indices. **Am J Gastroenterol**, v. 103, p. 162-169, 2008.
62. LOHMAN, T. G. **Advances in body composition assessment**. Champaign. Human Kinetics Publishers, Illinois, 1992.
63. MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. **Krause Alimentos, Nutrição & Dietoterapia**. 10ª ed. São Paulo: Roca, 2002.
64. MAZESS, R. B.; et al. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. **Am J Clin Nutr**, v. 51, p. 1106-1112, 1990.
65. MCLAREN, D. S.; FRIGG, M. **Manual de ver y vivir sobre los trastornos por deficiencia de vitamina A (VADD)**. Washington: OPS, 1999.
66. MURCH, S. H. Local and systemic effects of macrophage cytokines in intestinal inflammation. **Nutrition**, v. 14, p. 780-783, 1998.
67. OGURA, Y.; et al. A frame shift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. **Nature**, v. 411, p. 603-606, 2001.
68. OLSON, J.A. The reproducibility, sensibility and specificity of the relative dose response (RDR) test for determining vitamin A status. **J Nutr**, v. 121, p. 917-918, 1991.
69. OMS. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization. Technical Report series No: 854, 1995.
70. OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a OMS consultation on obesity. Geneva: World Health Organization, 1998.
71. OUTEIRAL, R. L. Estado Nutricional e Função Muscular em Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal. Rio de Janeiro, 2008.
72. PELTEKOVA, V. D.; et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. **Nat Genet**, v. 36, p. 471-475, 2004.
73. PHILIPSEN-GEERLING, B. J.; BRUMMER, R. J. M. Nutrition in Crohn's disease. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, Holanda, v. 3, p. 305-309, 2000.
74. PODOLSKY, D. K. Inflammatory bowel disease. **N Engl J Med**, v. 347, p. 417-429, 2002.

75. RAMALHO, A.; ACCIOLY, E.; SILVA, L. M. Doenças cardiovasculares: efeito antioxidante das vitaminas A, C e E. **Revista de Metabolismo e Nutrição**, v. 17, n. 1, p. 6-9, 2003.
76. RAMALHO, R. A.; et al. Vitamin A status in insulin-dependent diabetic children in Rio de Janeiro, Brazil. **Diabetes, Nutrition & Metabolism**, Milão, v. 13, n. 4, p. 300-303, 2000.
77. RDA (Recommended Dietary Allowances). In.: Food and Nutrition board, Nutrition Research Council, National Academy of Sciences. Recommended Dietary Allowances. 10th ed. Washington: National Academy Press; 1989.
78. REIMUND, JM; et al. Immune Activation and Nutritional Status in Adult Crohn's Disease Patients. **Digestive and Liver Disease**, France, v. 37, p. 424-431, 2005.
79. ROCHA, R.; et al. Analysis of fat and muscle mass in patients with inflammatory bowel disease during remission and active phase. **Br J Nutr**, v. 101, p. 676-679, 2009.
80. ROGLER, G.; ANDUS, T. Cytokines in inflammatory bowel disease. **World J surg**, v. 22, p. 382-389, 1998.
81. RONCADA, M. J.; et al. Hipovitaminose A em comunidades do estado de São Paulo, Brasil. **Rev Saude Publ**, v. 15, p. 338-349, 1981.
82. ROSENSTIEL, P.; et al. TNF-alpha and IFN-gamma regulate the expression of the NOD2 (CARD15) gene in human intestinal epithelial cells. **Gastroenterol**, v. 124, p. 1001-1009, 2003.
83. ROSS, A. C. Vitamin A and retinoids. In: Shils, M.E., et al. Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Williams & Wilkins: Baltimore, 1999.
84. RUMI, G. J.; et al. Decrease of serum carotenoids in Crohn's disease. **J Physiol**, Hungria, v. 92, p. 159-161, 2000.
85. SAMPIETRO, G. M.; et al. Oxidative stress, vitamin A and vitamin E behaviour in patients submitted to conservative surgery for complicated Crohn's disease. **Digest Liver Dis**, Itália, v. 34, p.696-701, 2002.
86. SANTANA, G. O.; et al. Crohn's disease in one mixed-race population in Brazil. **World J Gastroenterol**, v. 13(33), p. 4489-4492, 2007.
87. SANTOS, H. S.; CRUZ, W. M. A terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 3, n. 47, p. 303-308, 2001.

- 88.SANTOS, L. M. P.; et al. Situação nutricional e alimentar de pré-escolares no semi-árido da Bahia (Brasil): II – hipovitaminose A. **Rev Saude Publ**, v. 30(1), p. 67-74, 1996.
- 89.SCHNEEWEISS, B.; et al. Energy and substrate metabolism in patients with active Crohn's disease. **J Nutr**, v. 129, p. 844-848, 1999.
- 90.SCHNEIDER, S. M.; et al. Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. **Inflamm Bowel Dis**, v. 14, p. 1562-1568, 2008.
- 91.SHAFAN, I.; et al. Seroreactivities against *Saccharomyces cerevisiae* and *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* p35 and p36 antigens in Crohn's disease patients. **Dig Dis Sci**, v.47, p.2079-2081, 2002.
- 92.SHILLS, M. E., *et al.* **Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença**. 9 ed. São Paulo: Manole, 2003.
- 93.SHRIMPTON, R. Vitamin A deficiency in Brazil; perspectives for food production oriented interventions. **Ecol Food Nutr**, v. 23(4), p. 261-271, 1989.
- 94.SICHERI, R.; EVERHART, J. E. Validity of a Brazilian Food Frequency Questionnaire Against Dietary Recalls and Estimated Energy Intake. **Nutr Res**, v. 18 (10), p.1649-1659, 1998.
- 95.SIMPSON, K. L. Relative value of carotenoids as precursors of vitamin A. **Proc Nutr Soc**, v. 42(1), p. 7-17, 1983.
- 96.STEIN, R. B.; LICHTENSTEIN, G. R.; ROMBEAU, J. L. Nutrition in inflammatory bowel disease. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, U.S.A., v. 2, p. 367-371, 1999.
- 97.STEPHENSEN, C. B., et a. Assessment of vitamin A status with the relative-dose-response test in Peruvian children recovering from pneumonia. **Am J Clin Nutr**, U.S.A, v. 76, p. 1351-1357, 2002.
- 98.STOLTZFUS, R. J.; UNDERWOOD, B. A. Breastmilk vitamin A as an indicator to assess vitamin A status of women and infants. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 5, n. 73, p. 703-711, 1995.
- 99.SUCUPIRA, A. C. S. L.; ZUCCOLOTTO, S. M. C. Os programas de combate à hipervitaminose A: há indicação para o município de São Paulo? **Pediatria**, v. 10, p. 14-19, 1988.
- 100.SVENDSEN, O. L; et al. Accuracy of measurements of body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in vivo. **Am J Clin Nutr**, v. 57, p. 605–608, 1993.

101. TACHE, Y. Experimental Colitis and Reduction of Food Intake: What Are the Mechanisms? **Gastroenterol**, U.S.A., v. 118, p. 625-626, 2000.
102. THOMPSON, J. S.; et al. Short Bowel Syndrome and Crohn's Disease. **J Gastroint Surg**, v. 7 (8), p. 1069-1072, 2003.
103. TJELLESEN, L.; NIELSEN, P. K.; STAUN, M. Body Composition by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in Patients with Crohn's Disease. **Scand J Gastroenterol**, v. 33, p. 956-960, 1998.
104. TRAYHURN, P. Adipocyte biology. **Obes Rev**, v. 8(S1), p. 41-44, 2007.
105. VAGIANOS, K.; et al. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. **J Parenter Enteral Nutr**, v. 31, p. 311-319, 2007.
106. VALENTINI, L.; et al. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. **Nutrition**, v. 24, p. 694-702, 2008.
107. VAN PATTEN, W. N.; et al. Regional enteritis. **Gastroenterology**, v. 26, p. 347-450, 1954.
108. VILLAR, B. S.; RONCADA, M. J. Determinação do consumo de alimentos fontes de vitamina A por gestantes, utilizando o formulário dietético simplificado. **Arch Latin Nutr**, v. 52(1), p. 48-54, 2002.
109. WENDLAND, B.; et al. Lipid Peroxidation and Plasma Antioxidant Micronutrients in Crohn's Disease. **Am J Clin Nutr**, v. 74, p. 259-264, 2001.
110. WHO. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Micronutrient Series, WHO/NUT. 10. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1996.
111. WHO (World Health Organization). **Obesity**: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity. World Health Organization, Geneva, 1998.
112. WHO (World Health Organization). Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation. World Health Organization, Thailand, 1998.
113. WINSHIP, D. H.; et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: study design and conduct of the study. **Gastroenterol**, v. 77, p. 829-842, 1979.
114. ZALTMAN, C. Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil? **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23(5), p. 992-993, 2007.

115. ZIMMERMANN, M. **Pocket Guide to Micronutrientes in Health and Disease.** USA: Thieme, 2001.

116. ZISMAN, T. L.; RUBIN, D. T. Novel Diagnostic and Prognostic Modalities in Inflammatory bowel Disease. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 38(4), p. 729-752, 2009.

ANEXOS

Anexo A - Frequência de consumo semi-quantitativo

FREQUÊNCIA DE CONSUMO SEMI-QUANTITATIVO

Nome: _____ Registro n° _____

Refeições realizadas: Desjejum Colação Almoço Merenda Jantar Ceia

Grupos de alimentos	N° de vezes	Frequência de consumo						Medidas Caseiras	Razões	Obs.
		D	S	Q	M	S	A			
1. Leite e deriv.										
Leite _____										
2. Produtos derivados do leite										
Iogurte										
Queijo _____										
Manteiga										
2. Carnes e ovos										
Fígado _____										
Lingüiça _____										
Rim/pulmão _____										
Sardinha _____										
Ovo _____										
4. Frutas										
Caqui										
Cajú										
Laranja _____										
Suco de laranja										
Mamão										
Melão										
Manga										
5. Vegetais										
Abóbora										
Abobrinha										
Agrião										
Alface										
Bertalha										
Brócolis										
Cenoura										
Chicórea										
Couve										
Espinafre										
Pimentão										
Quiabo										
Tomate										
Vagem										
Margarina										
Banha de Porco										

D(diária), **S**(semanal), **Q**(quinzenal), **M**(mensal), **S**(semestral), **A**(anual), **N**(nunca)

Razões para o não consumo ou pouco consumo (frequências: mensal, semestral, anual ou nunca)

1. Não gosta 2. Preço 3- Difícil preparo 4. Não tem hábito 5- Outras (especificar)

Obs.: Indicar quando o consumo de alimento for na safra (ex. caqui). Especificar: tipo de leite (pó, in natura, integral, desnatado, semi-integral), tipo de queijo (prato, minas, requeijão, polenghi, parmeão, etc.), tipo de fígado, lingüiça (de boi, porco, frango), tipo de sardinha (fresca, enlatada), tipo de ovo (galinha, codorna), laranja (fruta ou suco).

QUANTIFICAÇÃO CORRESPONDENTE À CADA VEZ DE CONSUMO

Anexo B – Ficha cadastral**Ficha do Voluntário**

Nome: _____ Nasc.: _____ Idade: ____ Sexo: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ Telefones: _____

Grupo: DC

- 1) Idade em que surgiram os 1^{os} sintomas: _____
- 2) Idade em que foi diagnosticado: _____
- 3) Já realizou algum tipo de cirurgia? Qual? () Não () Sim, _____
- 4) Toma algum tipo de suplemento vitamínico? Qual? () Não () Sim, _____
- 5) Toma algum tipo de suplemento alimentar? Qual? () Não () Sim, _____
- 6) Tem alguma doença relacionada ao fígado? Qual? () Não () Sim, _____
- 7) Tem alguma doença relacionada aos rins? Qual? () Não () Sim, _____
- 8) Realiza algum tipo de dieta de restrição? Qual? () Não () Sim, _____
- 9) Você fuma? Quantos por dia? () Não () Sim, _____
- 10) Ingere bebidas alcoólicas? Com que frequência? () Não () Sim, _____
- 11) Algum problema de saúde? ()Diabetes ()Hipertensão ()Hipercolesterolemia
()Outro: _____
- 12) Tem episódios de vômito? () Não () Sim, _____
- 13) Tem episódios de cólica intestinal? () Não () Sim, _____
- 14) Teve perda de peso recentemente? Quando? Quanto? () Não () Sim, _____
- 15) Você toma medicamentos? Quais? _____

Medicamento	Quant comp/dia	

Ficha do Voluntário

Entrevistador(a): _____ Data: ____/____/200__

Nome: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ Telefone: _____

Grupo: CONTROLE

- 1) Já realizou algum tipo de cirurgia? Qual? () Não () Sim, _____
- 2) Toma algum tipo de suplemento vitamínico? Qual? () Não () Sim, _____
- 3) Toma algum tipo de suplemento alimentar? Qual? () Não () Sim, _____
- 4) Tem alguma doença relacionada ao fígado? Qual? () Não () Sim, _____
- 5) Tem alguma doença relacionada aos rins? Qual? () Não () Sim, _____
- 6) Realiza algum tipo de dieta de restrição? Qual? () Não () Sim, _____
- 7) Tem diarreia? Com que frequência? () Não () Sim, _____
- 8) Você fuma? Quantos por dia? () Não () Sim, _____
- 9) Inger bebidas alcoólicas? Com que frequência? () Não () Sim, _____
- 10) Algum problema de saúde? ()Diabetes ()Hipertensão ()Hipercolesterolemia
()Outro: _____
- 11) Tem episódios de vômito? () Não () Sim, _____
- 12) Tem episódios de cólica intestinal? () Não () Sim, _____
- 13) Teve perda de peso recentemente? Quando? Quanto? () Não () Sim, _____
- 14) Tem disponibilidade de horário na parte da manhã? () Não () Sim, _____
- 15) Você toma medicamentos? Quais?

Medicamento	Quant comp/dia	

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
Faculdade de Medicina
Curso de Mestrado em Clínica Médica
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pesquisa: “*Avaliação Nutricional do Status de Vitamina A em Pacientes com Doença de Crohn*”

A Faculdade de Medicina da UFRJ solicita sua participação na pesquisa “Avaliação Nutricional do Status de Vitamina A em Pacientes com Doença de Crohn”, necessitando sua autorização através deste Termo de Consentimento.

Esclarecemos que este projeto tem como objetivo principal analisar a absorção de vitamina A em pacientes com Doença de Crohn. A vitamina A é absorvida no intestino, como a Doença de Crohn atinge este local, vamos avaliar se seu corpo está conseguindo absorver a vitamina A. Os resultados poderão ajudar a entender melhor a importância da vitamina A no manejo do paciente, e que se necessário será suplementada.

O estudo precisa de duas coletas de sangue, uma em jejum e outra 5 (cinco) horas após ingerir um café da manhã e um suplemento líquido de vitamina A, fornecidos pelo grupo de estudo. Estas amostras de sangue são necessárias para análise da concentração da vitamina A no sangue, e não serão utilizadas para nenhum outro fim. Pode ocorrer formação de flebite, que é aquela manchinha roxa que pode aparecer no local onde foi retirado o sangue, mas que some rapidamente não trazendo nenhum outro risco à saúde do paciente. Durante as cinco horas de espera, inicialmente duas nutricionistas realizarão entrevistas individuais de aproximadamente 30 minutos. Em seguida a nutricionista responsável pelo projeto realizará uma palestra de 40 minutos sobre alimentação na Doença de Crohn com atividades interativas e um espaço de 30 minutos para perguntas. Estas atividades ocorrerão em local específico, sendo este um auditório cedido pelo HUCFF (Hospital Universitário Clementino Fraga Filho).

Ao final do projeto, a pesquisadora responsável tem a tarefa de dar os resultados individuais a cada voluntário que participou da pesquisa, realizando uma breve explicação quanto ao significado desses resultados.

É importante informar que não há nenhum risco adicional devido à inclusão do indivíduo no estudo e que não haverá nenhum tipo de compensação financeira ou pagamento decorrente de sua participação. O acesso à equipe de pesquisa é livre e facilitado para que sejam esclarecidas quaisquer dúvidas, sem constrangimentos, estando o paciente livre para se recusar a participar, sem que lhe cause danos.

O pesquisador e sua equipe se responsabilizam por garantir que os nomes dos participantes e os resultados individuais serão totalmente sigilosos, sendo a pesquisa apresentada de forma geral em revistas científicas e palestras.

Declaro compreender as informações deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e com minha assinatura aprovo minha inclusão no projeto.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 200____.

Paciente

Testemunha

Declaro estar ciente das informações deste Termo de Consentimento e concordo em incluir o paciente sob minha responsabilidade como participante nesta pesquisa.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 200____.

Pesquisador (a)

Anexo D - Parecer do Comitê de Ética



IESC

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA

Parecer 119/2006
Processo 56/2006

Projeto de Pesquisa: "Investigação da absorção da vitamina A na doença de Crohn".

Orientadora: Tianny Armando da Silva

O Comitê de Ética em Pesquisa, tendo em vista o que dispõe a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, resolveu APROVAR o presente projeto.

Informamos que o CEP está a disposição do pesquisador para quaisquer esclarecimento ou orientação que se façam necessários no decorrer da pesquisa.

Lembramos que o pesquisador deverá apresentar relatório da pesquisa no prazo de um ano a partir desta data.

Cidade Universitária, 08 de dezembro de 2006.

Marisa Palácios
Coordenadora do CEP

Instituto de Estudos em Saúde Coletiva – IESC / UFRJ
Praça Jorge Machado Moreira - Cidade Universitária - Ilha do Fundão
CEP 21941-598 - Rio de Janeiro – RJ - Tels: (21) 2598-9328 - www.nesc.ufrj.br

Anexo E - Índice de Atividade de doença de Harvey-Bradshaw

Doença de Crohn

Nome do paciente	Data de nascimento	Prontuário
1. Bem estar geral dos pacientes (no dia anterior) 0 = muito bem, 1 = ligeiramente baixo, 2 = ruim, 3 = muito ruim, 4 = terrível		Pontuação _____
2. Dor abdominal (no dia anterior) 0 = nenhuma, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave		_____
3. Número de evacuações líquidas por dia		_____
4. Massa Abdominal 0 = nenhum, 1 = incerto, 2 = limitado, 3 = limitado ou sensível		_____
5. Complicações: artralgia, uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, fistula anal, nova fistula, abscesso (1 ponto por item)		_____
Total:		_____

Pontuação do Índice Harvey Bradshaw	
Remissão	< 3
Moderada atividade	4 - 6
Grave atividade	> 7

Anexo F - Instrumento de captação do grupo controle

Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
Faculdade de Medicina
Pesquisa: “Avaliação Nutricional do Status de Vitamina A em
Pacientes com Doença de Crohn”

A ciência precisa de **VOCÊ!!!**

Venha fazer
parte desta
pesquisa!



Você ganhará um café
da manhã especial,
realizará dois exames
de sangue, e pronto!
Sua contribuição para a
ciência estará feita!!!

Marcar dia e horário com Luanda (7862-7462), Beatriz (9345-9442)
ou Tianny (8806-6749)
Email: projetovitaminaa@gmail.com

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)