

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE FISIOTERAPIA

Nayara Marques de Oliveira

**MUDANÇAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E NA FORÇA MUSCULAR APÓS
BLOQUEIO DO TNF- α EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

Juiz de Fora

2017

Nayara Marques de Oliveira

**MUDANÇAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E NA FORÇA MUSCULAR APÓS
BLOQUEIO DO TNF- α EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Faculdade de Fisioterapia da Universidade
Federal de Juiz de Fora como requisito parcial
a obtenção do título de graduação em
Fisioterapia.

Orientadora: Prof. Dra. Carla Malaguti- UFJF

Co-orientadora: MsC. Andréa Lemos Cabalzar

Juiz de Fora

2017

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Marques de Oliveira, Nayara .

MUDANÇAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E NA FORÇA MUSCULAR APÓS BLOQUEIO DO TNF ALFAEM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN / Nayara Marques de Oliveira. -- 2017.

24 p.

Orientadora: Carla Malaguti

Coorientadora: Andrea Lemos Cabalzar

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Fisioterapia, 2017.

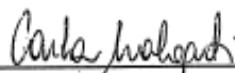
1. DOENÇA DE CROHN. 2. COMPOSIÇÃO CORPORAL . 3. FORÇA MUSCULAR . 4. TNF ALFA . I. Malaguti, Carla , orient. II. Cabalzar, Andrea Lemos , coorient. III. Título.

Nayara Marques de Oliveira

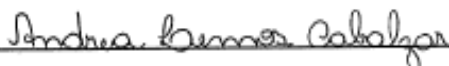
**“MUDANÇAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E NA
FORÇA MUSCULAR APÓS BLOQUEIO DO TNF- α EM
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN”**

O presente trabalho, apresentado como pré-requisito para aprovação na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II, da Faculdade de Fisioterapia da UFJF, foi apresentado em audiência pública a banca examinadora e **aprovado** no dia 10 de julho de 2017.

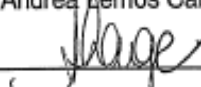
BANCA EXAMINADORA:



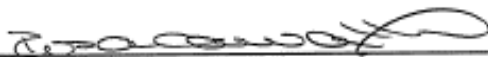
Profa. Carla Malaguti



Andrea Lemos Cabalzar



Ana Cristina Lage



Profa. Rosa Maria de Carvalho

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor do meu destino, meu guia, socorro presente na hora da angústia. À minha mãe Alessandra e meus avôs, que com muito carinho e apoio não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida. Ao meu amor, que de forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldade. Aos meus amigos e colegas, pelo incentivo e apoio constante. À minha orientadora Carla Malaguti pelo apoio, direcionamento e exemplo durante toda a graduação, e especialmente durante a elaboração desse trabalho. Aos membros da banca por ter aceitado fazer parte da construção deste estudo. Aos pacientes que contribuíram de maneira valiosa aceitando participar voluntariamente deste trabalho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença de Crohn (DC) corresponde a um processo inflamatório crônico envolvendo o trato gastrointestinal, caracterizada por períodos de remissão e exacerbação. **OBJETIVO:** Investigar as alterações da função (força) e estrutura (massa) muscular periférica de pacientes com DC nas fases ativa e de remissão da doença após o tratamento de seis meses com inibidores de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α). **MÉTODOS:** Estudo “antes e depois” composto por 21 pacientes com critérios definidos da DC. Foi utilizado o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) para classificar a fase da doença, a dinamometria manual para avaliar a função muscular e a bioimpedância para avaliar a estrutura muscular. **RESULTADOS:** Foram encontradas diferenças significativas, em relação às variáveis IHB, peso corporal, Índice de Massa Corpórea (IMC), massa gorda e massa magra. Não foram observadas diferenças na força muscular. Houve correlação positiva entre a massa magra e a força muscular. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Houve pronunciado aumento do peso corporal total, IMC, massa gorda e massa magra em pacientes com DC moderada a grave em atividade e que alcançaram remissão após 24 semanas de terapia com anti-TNF- α .

Palavras-chave: TNFalfa. Composição corporal. Doença de Crohn.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory process involving the gastrointestinal tract, characterized by periods of remission and exacerbation. **OBJECTIVE:** To investigate changes in peripheral muscle function and muscle mass in the active and remission phases of the disease after a six-month treatment with tumor necrosis factor (anti-TNF- α) inhibitors. **METHODS:** A "before and after" study consisted of 21 patients with defined criteria for CD. The Harvey-Bradshaw Index (IHB) was used to classify the disease stage, manual dynamometry to evaluate muscle function and bioimpedance to assess muscle structure. **RESULTS:** There were significant differences in relation to IHB variables, body weight, Body Mass Index (BMI), fat mass and lean mass. No differences in muscle strength were observed. There was a positive correlation between lean mass and muscle strength. **FINAL CONSIDERATIONS:** There was a pronounced increase in total body weight, BMI, fat mass and lean mass in patients with moderate to severe CD in activity and who achieved remission after 24 weeks of anti-TNF- α therapy.

Keywords: TNFalpha. Body composition. Crohn's disease.

LISTA DE SIGLAS

DII	Doença Inflamatória Intestinal
DC	Doença de Crohn
RCU	Retocolite Ulcerativa
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
Anti-TNF- α	Inibidores de Fator de Necrose Tumoral Alfa
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
NF-kB	Fator Nuclear kappa B
IL	Interleucina
IFX	<i>Infliximabe</i> quimérico murino-humano
ADA	<i>Adalimumab</i> totalmente humano
IMC	Índice de Massa Corpórea
IHB	Índice Harvey-Bradshaw
BIA	Bioimpedância
IMM	Índice de Massa Magra
DM	Dinamometria Manual
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
DEXA	Densitometria

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo geral.....	10
2.2 Objetivos específicos.....	10
3 METODOLOGIA.....	11
3.1 Delineamento do estudo.....	11
3.2 Amostra.....	11
3.3 Procedimentos.....	11
3.4 Análise Estatística.....	14
4 RESULTADOS.....	15
5 DISCUSSÃO.....	18
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	21
REFERÊNCIAS.....	22
APÊNDICES.....	25
APÊNDICE 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	25
ANEXOS.....	28
ANEXO 1: Índice de Harvey-Bradshaw.....	28
ANEXO 2: Parecer do Comitê de Ética.....	29

1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) corresponde a um processo inflamatório crônico envolvendo o trato gastrointestinal. A doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) representam as duas principais formas de apresentação da doença inflamatória intestinal, e caracterizam-se por períodos de remissão e exacerbação (LANNA et al, 2006).

A etiopatogenia da DII é multifatorial com a participação de fatores genéticos e intraluminais, alterações na barreira do epitélio intestinal e resposta imunológica anormal da mucosa. Estes fenômenos determinam a ativação da cascata imunoinflamatória, que resulta em lesão continuada da mucosa do intestino. A DC acomete todas as camadas da parede intestinal com lesões difusas ao longo do trato digestivo (LANNA et al, 2006), gerando um comprometimento mais acentuado do trato gastrointestinal quando comparada a RCU, tem potencial para atingir qualquer outro segmento, da boca ao ânus (RESENDE, LANNA e BORTOLUZZO, 2013). A doença afeta indivíduos de qualquer idade, mas o diagnóstico é realizado com maior frequência na segunda e terceira década de vida. Cursa com manifestações intestinais frequentes como diarreia, dor abdominal e sangramento retal (LANNA et al, 2006); e manifestações extra-intestinais como inflamação articular e oftalmológica, osteoporose, fadiga e estado de pré-caquexia (LOFTUS, 2004; VÁZQUEZ, 2012).

Dentre os sinais clínicos da DC incluem-se a desnutrição (HABR-GAMA et al, 2011), causada por múltiplos fatores e relacionada à anorexia, ao estado catabólico e déficit de nutrientes, diarreia frequente, eventuais condições semi-oclusivas do trato digestivo e consequência do uso de medicamentos como corticosteróides ou outros agentes imunomoduladores (BIN, ÁLVARES e FRANCESCONI, 2010). A homeostasia nutricional pode ser influenciada pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), uma citocina pró-inflamatória expressa na mucosa inflamada de pacientes com DC ativa (NISHIDA, SASAKI e KURIHARAET, 2013), causando a inibição do anabolismo induzido pelo fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) através do aumento da lipólise e estimulação da proteólise e do catabolismo muscular por meio de um processo nuclear (NF). Estes mecanismos podem levar a perda muscular, perda de peso e alteração da composição corporal, determinando a sarcopenia nestes indivíduos (CSONTOS, MOLNÁR e PIRI, 2016).

A função muscular responde mais cedo à privação nutricional e à depleção nutricional do que os parâmetros da composição corporal. A redução da ingestão nutricional resulta em

uma perda compensatória de proteína do corpo inteiro, que é preferencialmente depletada da massa muscular, a maior reserva protéica do corpo, levando a diminuição da força muscular que é um fenômeno bem conhecido que ocorre na desnutrição relacionada com a doença. Outros fatores associados à doença podem ainda potencializar os efeitos adversos sobre a função muscular como, idade, sexo, gravidade da doença, sedentarismo e desuso muscular, inflamação, uso crônico ou repetitivo de corticosteróides, anemia, desequilíbrios eletrolíticos, entre outros (NORMAN, 2011).

A DC é imunomediada, principalmente, pelo TNF- α . Este tem a função de ativar e aumentar a migração de leucócitos, ampliando a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL), além de estimular o fator nuclear kappa B (NF- κ B) para induzir e manter a resposta inflamatória. Durante a fase ativa da doença de Crohn os níveis de TNF- α e IL aumentam de forma expressiva, piorando os sintomas da doença e acentuando o catabolismo muscular. Por outro lado, o bloqueio da via do TNF- α é um alvo notável no tratamento da doença inflamatória intestinal. Os inibidores de TNF- α , tais como *infliximabe* quimérico murino-humano (IFX) e *adalimumab* totalmente humano (ADA) demonstraram eficácia em alcançar a remissão clínica da doença de Crohn (CSONTOS, MOLNÁR e PIRI, 2016), e podem impactar positivamente no estado nutricional e função muscular destes pacientes.

Neste contexto, a avaliação da força muscular é considerada um método funcional para avaliar o estado nutricional, pois a perda funcional em pacientes desnutridos é atribuída à diminuição da massa celular corporal. Existem vários métodos para a medição da função muscular, entre eles a bioimpedância elétrica (BIA) que consiste numa análise não invasiva dos compartimentos corporais, distinguindo massa magra da massa gorda corporal; outro método que avalia a função muscular e pode também sugerir a estrutura é a medida de força de preensão da mão pelo dinamômetro manual, um método validado, não-invasivo, rápido e eficaz. Estes parâmetros de avaliação da estrutura e função muscular são superiores a tradicional medida do índice de massa corpórea (IMC), uma vez que este método negligencia as diferenças da composição corporal, pois a perda de massa magra frequentemente ocorre mesmo em condições de peso corporal normal.

Uma vez que é sabido que a depleção muscular e o estado de sarcopenia estão associados a maior morbi- mortalidade destes pacientes, torna-se crucial avaliar o efeito da terapia com anti-TNF- α na composição corporal e função muscular de pacientes com DC.

A hipótese desse estudo é a de que uma vez alcançada a remissão pelo uso do anti-TNF- α , múltiplos fatores que deflagram a depleção muscular serão bloqueados e, conseqüentemente, além da melhora dos sintomas clínicos haverá também aumento da massa e força muscular destes pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Investigar as alterações da composição corporal, função (força) e estrutura (massa) muscular periférica de pacientes com doença de Crohn nas fases ativa e de remissão da doença após o tratamento de seis meses com anti-TNF- α .

2.2. ESPECÍFICOS:

- Classificar a fase da doença através do Índice de Harvey-Bradshaw;
- Avaliar a função muscular por meio da dinamometria manual;
- Avaliar a estrutura muscular utilizando a Bioimpedância;
- Mensurar o Índice de Massa Corporal por meio da estatura e do peso corporal;
- Avaliar o risco de pré-sarcopenia através do Índice de Massa Magra.

3. METODOLOGIA

2.3. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este foi um estudo do tipo “antes e depois” realizado entre Abril de 2013 e agosto de 2015 no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF).

2.4. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foi uma amostra consecutiva composta por 21 pacientes com diagnóstico clínico, endoscópico e histopatológico confirmado pelos critérios definidos da doença de Crohn (Ministério da Saúde, 2010). Foram incluídos no estudo pacientes com idade entre 18 e 65 anos, de ambos os gêneros. Foram excluídos do estudo sujeitos com doenças concomitantes (DPOC, insuficiência cardíaca, doenças neuromusculares ou outras condições que afetam a musculatura esquelética dos pacientes), gravidez, aderência à dieta extrema, doença celíaca, extensas ressecções do intestino delgado e obesos mórbidos.

2.5. PROCEDIMENTOS

2.5.1. Avaliação clínica da doença

Os pacientes realizaram avaliação clínica e foram classificados quanto à fase da doença segundo o Índice Harvey-Bradshaw (IHB) (ANEXO1) (HARVEY e BRADSHAW, 1980) e os dados demográficos (sexo, idade, tempo de doença, localização da doença, fenótipo e uso de corticóides) também foram colhidos.

2.5.2. Função muscular

3.3.2.1. Dinamometria manual

A avaliação da força muscular periférica foi realizada pela força máxima voluntária de preensão manual, por meio da dinamometria manual (DM), a qual consiste em um teste simples e objetivo que estima a função do músculo esquelético (KLIDJIAN et al, 1980). O dinamômetro utilizado foi o modelo hidráulico da marca Jamar, que é o recomendado pela Sociedade Americana de Terapeutas da Mão (American Society of Hand Therapists - ASHT), sendo considerado o mais acurado e preciso instrumento para avaliar a DM (SCHMIDT e TOEWS, 1970). Para essa avaliação o paciente estava sentado em uma cadeira com encosto

reto e sem suporte para os braços, ombro aduzido e neutralmente rodado, cotovelo flexionado a 90°, antebraço em posição neutra e punho entre 0° e 30° de extensão e 0° e 15° de desvio ulnar, de acordo com as orientações da ASHT (MATHIOWETZ et al, 1985; HARKONEN, PIIRTOMAA e ALARANTA, 1993). Foi tomada como referência a força de preensão da mão dominante. A medida da força foi repetida três vezes, em um intervalo de três minutos entre cada contração. Foi solicitado ao paciente realizar a máxima força voluntária de preensão palmar com encorajamento verbal (“força, força, força!”) durante o teste realizado pelo terapeuta. Foi considerada como força máxima aquela que pode ser mantida no valor máximo atingido no dinamômetro por pelo menos três segundos. Foi considerado para análise o maior valor entre as três medidas.

2.5.3. Estrutura muscular: Composição corporal (BIA)

Para a realização deste procedimento foi utilizado o aparelho de bioimpedância, Quantum BIA-101Q da marca RJL-101™ (Detroit, MI), tetrapolar, com apresentação digital, fornecendo os valores de resistência e reactância. A corrente elétrica de baixa intensidade é difundida ao longo do corpo, sendo possível mensurar primeiramente a quantidade de água intra e extra-celular, para posteriormente mensurar a massa magra e a composição corporal.

Antes da realização do exame, foi verificado se as orientações dadas no momento da entrevista foram cumpridas. As medidas foram tomadas na posição supina após 15 minutos de repouso. Para a obtenção dos valores de massa magra (MM), foi utilizada a equação (VALENTINI et al, 2008): $MM = \text{água corporal total} / 0,732$.

Com o valor obtido de massa magra (kg), foi calculado o índice de massa magra (IMM), analogia feita ao IMC, utilizando-se a relação massa magra (em quilograma)/estatura² (em metros), para a determinação da depleção muscular (PICHARD et al, 2000).

2.5.4. Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada pela mensuração de peso e estatura. A tomada de peso corpóreo foi realizada utilizando-se balança mecânica antropométrica, da marca Filizola™, com capacidade para 150 quilogramas (kg) e com divisões a cada 100 gramas (g). O valor do peso encontrado foi expresso em Kg (GIBSON,1990). Para a verificação da estatura, a medida foi realizada após inspiração profunda, mantendo a posição ereta. A tomada desta medida foi realizada em estadiômetro específico. O estado nutricional foi calculado pelo índice de massa corpórea (IMC) = $\text{peso}/\text{altura}^2$ (Kg/m²) (World Health

Organization, 1998). De acordo com o valor de IMC encontrado, o paciente foi classificado de acordo com a pontuação estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (JANSSEN et al, 2012).

Tabela 1.: Classificação IMC de acordo com a OMS.

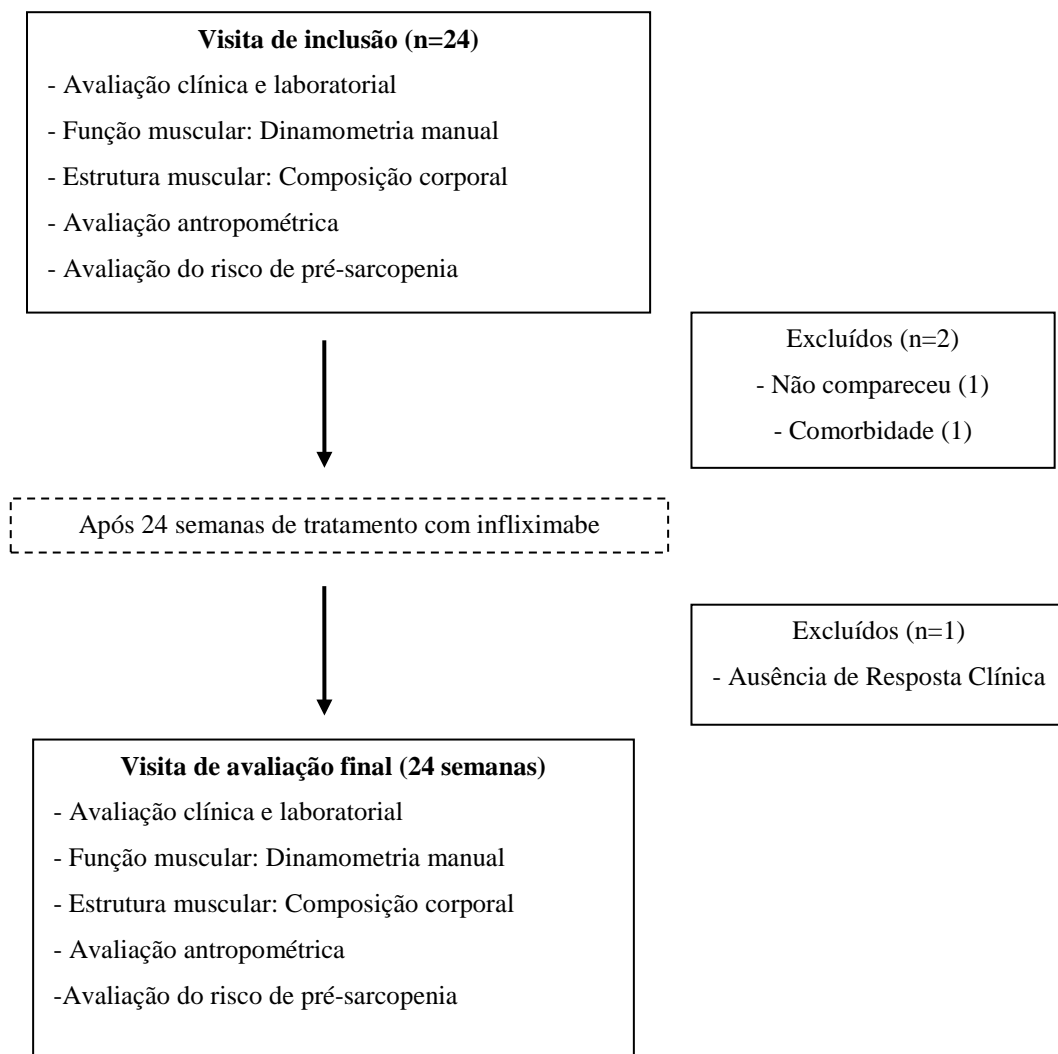
Classificação	Pontuação
Baixo peso	<18.50
Severo	<16.00
Moderado	16.00 - 16.99
Leve	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99
Sobrepeso	≥25.00
Pré-obesidade	25.00 - 29.99
Obesidade	≥30.00
Obesidade classe I	30.00 - 34.99
Obesidade classe II	35.00 - 39.99
Obesidade classe III	≥40.00

2.5.5. Risco de pré-sarcopenia

De acordo com as recomendações da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN,) o risco de pré-sarcopenia é definido quando a massa livre de gordura é baixa, ou seja, $IMM \leq 17\text{kg}/\text{m}^2$ para homens e $\leq 15\text{kg}/\text{m}^2$ para mulheres (CSONTOS, MOLNÁR e PIBNRI, 2016).

O Comitê de Ética aprovou o estudo (ANEXO 2) e os objetivos e procedimentos realizados foram previamente explicados aos indivíduos, obtendo-se o consentimento livre e esclarecido dos mesmos. A Figura 1 descreve os procedimentos que os pacientes foram submetidos ao estudo.

Figura 1 - Protocolo de estudo



Análise estatística

A análise estatística foi realizada por meio do SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Os dados foram apresentados em média e desvio-padrão ou mediana (interval interquartil) para variáveis com distribuição normal ou não-normal, respectivamente. Comparações intra-grupo foram realizadas por meio de teste t- pareado ou Wilcoxon, se distribuição normal ou não-normal, respectivamente. Coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman foi utilizado para avaliar relação entre a massa e a força muscular. Foi assumido o nível de significância estatística de menor do que 0,05.

4. RESULTADOS

Foram selecionados 24 pacientes para o estudo, sendo que três pacientes não completaram o estudo: um não compareceu a visita de reavaliação, um era portador de obesidade mórbida e um não respondeu à terapia de indução do IFX. No total, 21 pacientes com doença de Crohn foram incluídos no estudo. A média de idade dos pacientes foi de $42,6 \pm 13,1$ anos. As principais características demográficas e clínicas dos pacientes são apresentadas na Tabela 2.

TABELA 2. Características demográficas e clínicas dos pacientes com doença de Crohn (n=21)

Características	n (%)
Gênero	
Feminino	13 (61,9)
Masculino	8 (38,1)
Idade, anos*	42,6±13,1
Localização da DC, n (%)	
Ileocolônica	12 (57,1)
Colônica	4 (19)
Íleo terminal	3 (14,3)
TGI superior	2 (9,6)
Fenótipo da DC [†] n (%)	
B1	10 (47,7)
B2	4 (19)
B3	7 (33,3)
Duração da DC (yr)#	4 (1-20)
Uso de corticóide, n (%)	
Sim	8 (38,1)
Não	13 (61,9)

*Média e desvio-padrão#Média e intervalo.

†B1: estenosante, B2: fistulizante, B3: inflamatória.

Em relação à localização da DC, doze pacientes (57,1%) tinham envolvimento íleo-colônica, enquanto quatro pacientes tinham envolvimento colônica (19%), três pacientes (14,3%) tinham envolvimento íleo-terminal e dois pacientes (9,6%) tinham envolvimento do TGI superior. Quase metade dos pacientes (47,7%) apresentava o fenótipo estenosante da doença. Em relação à terapêutica concomitante, 38,1% (n=8) dos pacientes utilizaram corticosteroides no momento em que foram introduzidos no estudo.

Como esperado, houve significativa redução do escore do IHB, bem como aumento do IMC e peso corporal significativamente após 24 semanas de terapia com anti-TNF- α . Adicionalmente, ainda se observou após o tratamento o aumento da massa magra e massa gorda, sendo mais substancialmente esta última. Não foi observado aumento significativo em relação à força manual (Tabela 3).

TABELA 3. Indicadores de atividade da doença, composição corporal e função muscular basal e 24 semanas após tratamento com IFX em pacientes com doença de Crohn.

	Basal	Pós-intervenção	p
IHB	7,7 \pm 4,6	1,7 \pm 1,9	0,0001*
Peso (Kg)	61,8 \pm 11,2	69,3 \pm 14,4	0,002*
IMC (Kg/m ²)	23,0 \pm 3,6	25,7 \pm 4,3	0,001*
Massa gorda (kg)	14,8 \pm 5,8	20,0 \pm 7,6	0,0001*
Massa magra(kg)	47,0 \pm 8,7	49,3 \pm 10,1	0,03*
Índice de massa magra**	17,5 \pm 2,2	18,2 \pm 2,4	0,13
Força muscular (Kgf)	32,2 \pm 11,5	35,0 \pm 11,8	0,21

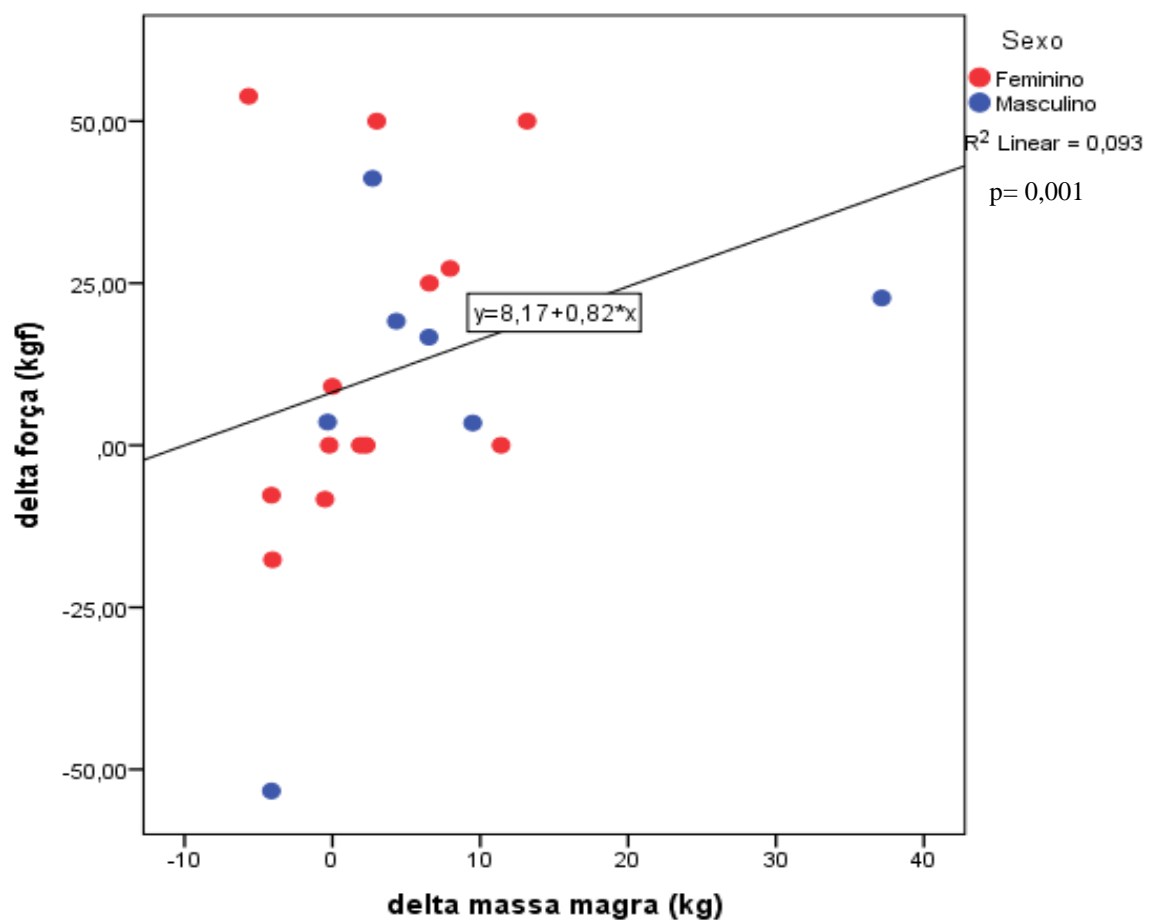
Dados apresentados em média e desvio-padrão.

**Índice de massa magra: massa magra (kg) dividido pela altura ao quadrado.

Ao iniciar a terapia biológica, 19% dos pacientes estavam em risco de pré-sarcopenia em relação ao IMM. Ao final da terapia de indução, a proporção de pacientes em risco de sarcopenia reduziu para 4%, respectivamente.

Houve correlação positiva entre o ganho de massa magra e o ganho de força muscular (figura 2).

FIGURA 2. Relação entre a variação de massa magra e força muscular periférica após a intervenção com anti-TNF α .



5. DISCUSSÃO

A estrutura e a função muscular de pacientes com doença inflamatória intestinal é particularmente relevante (CSONTOS, MOLNÁR e PIRI, 2016). Os sintomas de doença aguda e a presença de inflamação crônica podem levar a alteração da composição corporal e da força muscular, além de sarcopenia nesses pacientes.

A terapia biológica é um marco no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. Os inibidores de TNF- α , tais como IFX e ADA foram reconhecidos como potentes ferramentas terapêuticas para indução e manutenção da remissão em pacientes com DC moderada a grave, intolerantes ou não responsivos aos corticosteróides e imunossuppressores. A eficácia de agentes anti-TNF- α no controle do processo inflamatório da doença inflamatória intestinal é indiscutível. No entanto seus efeitos na composição corporal de pacientes com doença de Crohn ainda são controversos.

No presente estudo, 90% dos pacientes tiveram aumento do peso corporal total e em 43% os valores de IMC atingiram valores acima de 24,9, indicativo de sobrepeso/obesidade. No que diz respeito à composição corporal, houve aumento significativo da massa gorda e massa magra, porém com aumento substancial de massa gorda. Vandan et al.(2011) também mostraram ganho de peso e mudança no estado nutricional em pacientes com doença de Crohn recebendo tratamento de manutenção com infliximabe. Csontos et al. (2016) demonstraram que o IMC basal aumentou significativamente em pacientes com doença inflamatória intestinal durante a fase de indução da terapia com anti-TNF- α . Estudos com outras populações clínicas de doenças auto-imunes tratados com anti-TNF- α , tais como espondiloartropatia (BRIOT et al, 2008) e artrite reumatoide (BROWN et al, 2012) também demonstraram ganho de peso após sua utilização, sugerindo que a terapia, mais do que apenas a remissão da DC, possa estar associada a essas alterações no peso.

Nossos resultados demonstraram que houve substancial aumento da massa gorda após o uso de IFX. O aumento da massa gorda após tratamento com anti-TNF- α em portadores de DC também foi relatado no estudo de Wiese et al. (2008). O ganho de massa gorda nos pacientes que alcançaram a remissão clínica após a terapia biológica pode ser explicada por alguns fatores: a) a ausência dos sintomas pode estimular uma dieta altamente energética; b) menor catabolismo secundário a redução da inflamação; c) bloqueio do TNF- α que pode deflagrar um aumento no número de adipócitos por facilitar a adipogênese, resultando no aumento de massa gorda (WARNE, 2003).

A resposta inflamatória na doença de Crohn está associada ao aumento da produção de TNF- α , que liga receptores em miócitos para ativar NF-kB, induzindo a morte de células musculares e inibindo o anabolismo induzido por IGF-1. Além disso a desnutrição protéica calórica (PCM) se inicia dentro das células musculares, causando alterações em sua composição eletrolítica, o que afeta a capacidade das fibras musculares de se contrair (BIN, ÁLVARES e FRANCESCONI, 2010). O funcionamento muscular comprometido (força ou potência) aumenta o risco de declínio funcional (CSONTOS, MOLNÁR e PIRI, 2017). Subramaniam et al. (2015) relataram que as observações são consistentes com IFX impedindo a ativação do NF-kB, em seu estudo a terapia com IFX foi associada a ganhos progressivos no volume muscular e na força muscular em indivíduos com DC (SUBRAMANIAM, FALLON e RUUT, 2015). Csontos et al.(2016) observaram uma melhora significativa nos parâmetros musculares após 12 semanas de terapia com anti-TNF- α . No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa na força muscular ($32,2\pm 11,5$ versus $35,0\pm 11,8$; $p:021$) após o tratamento com IFX, no entanto pode ter atingido uma diferença clínica (Figueiredo et al, 2007).

A perda de massa magra na doença de Crohn pode incluir tanto osteopenia como perda muscular ou sarcopenia. A diminuição do índice de massa magra e do índice de massa muscular esquelética leva ao desenvolvimento de sarcopenia (CSONTOS, MOLNÁR e PIRI, 2016) o que se associa a um risco aumentado de incapacidade (WARNE, 2003). De acordo com as recomendações da ESPEN, o risco de sarcopenia é definido quando o índice de massa magra for inferior a $17,0 \text{ kg/m}^2$ para os homens e $15,0 \text{ kg/m}^2$ para as mulheres, ou o índice de massa muscular esquelética for inferior a $8,87 \text{ kg/m}^2$ para os homens e $6,42 \text{ kg/m}^2$ para mulheres (CSONTOS, MOLNÁR e PIRI, 2016). A sarcopenia é encontrada em até 60% dos pacientes com doença de Crohn (WARNE, 2003) e sua etiologia pode ser multifatorial, decorrente de uma combinação de inflamação, desuso ou debilidade e terapia incluindo glicocorticóides. Citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- α e IL-6 são potenciais mediadores de sarcopenia (CSONTOS, MOLNÁR e PIRI 2017). Os achados do presente estudo corroboram o de Csontos et al. (2016) no qual o risco de sarcopenia, conforme definido pelo índice de massa magra e índice de massa muscular esquelética, diminuiu com a terapia de indução com anti-TNF- α .

No presente estudo, 19% dos pacientes estavam em risco de pré-sarcopenia levando em consideração o Índice de Massa Magra. No entanto ao final da terapia de indução, a proporção de pacientes em risco diminuiu para 4% dos pacientes. Csontos et al.(2016) também

demonstraram que o risco de sarcopenia com base no índice de massa magra diminuiu (de 30% para 25%) em pacientes com DII durante a fase de indução da terapia com anti-TNF- α . A terapia que reduz a sarcopenia tem, portanto, o potencial de melhorar o bem-estar e a função física em muitos pacientes com DC (SUBRAMANIAM, FALLON e RUUT, 2015). Em nosso estudo, a terapia com IFX gerou uma correlação moderada entre o ganho de massa magra e de força muscular nos pacientes, o que sugere que o aumento da massa magra repercute também no aumento da função.

Assim como os resultados do estudo de Csontos et al. (2016) os resultados do presente estudo podem ser explicados por várias razões especulativas: a própria inibição do TNF- α melhora o estado nutricional bloqueando o efeito lipolítico e proteolítico da citocina inflamatória. Além disso, devido ao seu efeito de cicatrização mucosa, o tratamento biológico melhora a absorção e a utilização de nutrientes. Por outro lado, à medida que a atividade da doença diminui, o apetite dos pacientes pode melhorar. Conjeturamos que as alterações detectadas são resultado de os processos acima referidos atuando coletivamente.

Limitações do estudo

Este estudo apresentou algumas limitações: 1- as interpretações são limitadas por um pequeno tamanho de amostra e uma preponderância feminina, embora significância foi encontrada; 2- o fato de não ter grupo controle no estudo e não haver inclusão de uma avaliação dietética na avaliação das alterações do estado nutricional; 3- a composição corporal não foi avaliada pelo padrão-ouro, devido à exposição à radiação e ao custo dos exames de densitometria (DEXA), porém foi utilizado a BIA, pois não apresenta efeitos adversos, além de ser um método reprodutível, de baixo custo e de fácil utilização.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes com DC moderada a grave em atividade e que alcançaram remissão após 24 semanas de terapia com IFX observou-se pronunciado aumento do peso corporal total, do IMC, da massa gorda e da massa magra. A alteração da massa magra associou-se com alteração da força muscular. Estudos futuros devem buscar avaliar o impacto do ganho de gordura nos desfechos cardiovasculares e na saúde geral, bem como avaliar os efeitos de intervenções nutricionais e de atividade física concomitante ao tratamento com agentes anti-TNF- α .

7. REFERÊNCIAS

BIN, C. M.; ÁLVARES-DA-SILVA, M. R; FRANCESCONI, C. F. M. Comparison Between Handgrip Strength, Subjective Global Assessment, Anthropometry, and Biochemical Markers in Assessing Nutritional Status of Patients with Crohn's Disease in Clinical Remission. **Digestive Diseases and Sciences**, p.137–144, 2010.

BRIOT, K.; GOSSEC L.; KOLTA, S.; DOUGADOS, M.; ROUX, C. Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. **J Rheumatol**, p. 855–61, 2008.

BROWN R.A.; SPINA, D.; BUTT, S.; SUMMERS, G.D. Long-term effects of anti-tumour necrosis factor therapy on weight in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol** 2012;31:455–61, 2012.

CSONTOS, A. A.; MOLNÁR, A.; PIRI, Z. et al. The Effect of anti-TNF α Induction Therapy on the Nutritional Status and Dietary Intake in Inflammatory Bowel Disease. **Journal Gastrointestinal and Liver Diseases**, v.25, n.1, p. 49-56, 2016.

CSONTOS, A. A.; MOLNÁR, A.; PIRI, Z. et al. Malnutrition risk questionnaire combined with body composition measurement in malnutrition screening in inflammatory bowel disease. **Rev Esp Enferm Dig** , v. 109, n. 1, p. 26-32, 2017.

Figueiredo, I.M ; Sampaio R. F. ; Mancini, M.C.; Silva, F. C. M.; Souza, M. A. P. Teste de força de preensão utilizando o dinamômetro Jamar. **ACTA FISIATR**, p. 104 – 110, 2007;

GIBSON, R. Principles of nutritional assessment. **Oxford University Press** 1990; 209 - 348.

HABR-GAMA, A.; CERSKI, C. T. S.; MOREIRA, J. P. T.; CASERTA, N. M. G.; JÚNIOR, O. O.; ARAÚJO, S.E.A. Doença de Crohn intestinal: manejo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, p. 10-13, 2011.

HARKONEN, R.; PIIRTOMAA, M.; ALARANTA H. Grip strength and hand position of the dynamometer in 204 Finnish adults. **Journal of Hand Surgery**, p.129-32, 1993.

HARVEY, R. F.; BRADSHAW, J.M. A Simple Index Of Crohn's-Disease Activity. **Lancet**. 1980; 1:514.

JANSSEN I, KATZMARZYK PT, ROSS R. Body mass index, waist circumference, and health risk. **Arch Intern Med.**, p. 2074-2079, 2002.

KLIDJIAN A. M.; FOSTER K.J.; KAMMERLING R.M.; COOPER A.; KARRAN S.J. Relation of anthropometric and dynamometric variables to serious postoperative complications. **Br Med J**, p. 899-901, 1980.

LANNA, C. C. D.; FERRARI, M. L. A.; CARVALHO, M. A. P.; CUNHA, A. S. Manifestações Articulares em Pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n.1, p. 45-51, 2006.

Ministério da Saúde (Brasil) Portaria SAS/MS nº 711. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Crohn, 2010.

MATHIOWETZ V, KASHMAN N, VOLLAND G, WEBER K, DOWE M, ROGERS S. Grip and pinch strength: normative data for adults. **Arch Phys Med Rehabil**, p. 69-74, 1985.

NISHIDA, N.; SASAKI, M.; KURIHARAET, M.; et al. Changes of energy metabolism, nutritional status and serum cytokine levels in patients with Crohn's disease after anti-tumor necrosis factor- α therapy. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 53, n. 2, p. 122-127, 2013.

NORMAN, K et al. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. **Clinical Nutrition**, p. 135-142, 2011.

PICHARD, C.; KYLE, U.G.; BRACCO, D.; SLOSMAN, D.O.; MORABIA, A.; SCHUTZ Y. Reference values of fat-free and fat masses by bioelectrical impedance analysis in 3393 healthy subjects. **Nutrition**, p. 245-54, 2000.

RESENDE, G. G.; LANNA, C.C.D; BORTOLUZZO, A. B. et al. Artrite enteropática no Brasil: dados do registro brasileiro de Espondiloartrites. **Revista Brasileira de Reumatologia**, p. 452-459, 2013.

SCHMIDT, R. T.; TOEWS, J.V. Grip strength as measured by the Jamar dynamometer. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, 51(6):321-7, 1970.

SUBRAMANIAM, K.; FALLON, K.; RUUT, T. et al. Infliximab reverses inflammatory muscle wasting (sarcopenia) in Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther**, p. 419-428, 2015.

VADAN, R.; GHEORGHE, L.S.; CONSTANTINESCU, A.; GHEORGHE, C. The prevalence of malnutrition and the evolution of nutritional status in patients with moderate to severe forms of Crohn's disease treated with Infliximab. **Clin Nutr**, p. 86-91, 2011.

VALENTINI L, SCHAPER L, BUNING C, HENGSTERMANN S, KOERNICKE T, TILLINGER W, GUGLIELMI FW, NORMAN K, BUHNER S, OCKENGA J, PIRLICH M,

and LOCHS H. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. **Nutr**, p. 694-702, 2008

VÁZQUEZ, M.A.; LOPEZ, E.; MONTOYA, M.J.; GINER, M.; TEMPRANO, R.P.; CANO, R.P. Vertebral fractures in patients with inflammatory bowel disease compared with a healthy population: a prospective case-control study. **BMC Gastroenterology**, 2012;12:47.

WARNE, J.P. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. **J Endocrinol**, p. 351–5, 2003.

WIESE, D; LASHNER, B.; SEIDNER, D. Measurement of nutrition status in Crohn's disease patients receiving infliximab therapy. **Nutr Clin Pract**, p.551–6, 2008.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization. 2000: 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284; 1998.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
CEP - 36036-110 - JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Iniciais do Paciente: _____ no. do Paciente: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Nível de atividade física, estrutura e função muscular em portadores de formas moderadas e graves da Doença de Crohn: efeito do tratamento com infliximabe.”

Prezado paciente,

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico. Sua participação é voluntária e não implicará em nenhum custo adicional para você. Após receber todas as informações abaixo relacionadas pelo seu médico, ele lhe perguntará se você deseja participar deste estudo clínico. Caso você aceite participar, você deverá fornecer o seu consentimento por escrito. Uma via deste consentimento será entregue a você.

O estudo e seus objetivos

Você pertence a um grupo de pacientes portadores da Doença de Crohn. Este estudo tem como objetivo avaliar a atividade física dos pacientes portadores da doença, antes e após o tratamento com uma medicação específica, chamada infliximabe.

Descrição dos Procedimentos do Estudo

Para verificar o estado de saúde e o nível de atividade física, você será avaliado por um médico, que após a entrevista e o exame físico, realizará os seguintes procedimentos:

- **Avaliação clínica e laboratorial:** será realizada uma entrevista clínica com exame físico e coletado exames laboratoriais de sangue;
- **Avaliação da capacidade de exercício e nível de atividade física:** você será submetido ao teste de caminhada de seis minutos, no qual você caminhará o mais rápido que você conseguir durante seis minutos no corredor do hospital. Para avaliar sua capacidade física, você receberá um aparelho colocado em um cinto que deverá ficar em sua cintura por um período de cinco dias consecutivos, apenas durante o dia e não sendo necessário durante a noite. Ele coletará informações sobre o movimento realizado pelo seu corpo. Após os cinco dias você devolverá este equipamento para os responsáveis. Também para avaliar o nível de atividade física, você responderá a um questionário no momento de colocação do aparelho.
- **Avaliação da qualidade de vida:** para avaliar sua qualidade de vida será aplicado um questionário específico e outro de avaliação geral para este fim.
- **Avaliação da força muscular periférica:** você realizara a medição da força de preensão

da mão sendo convidado a apertar um aparelho chamado dinamômetro. Para avaliar a força dos membros inferiores, será realizado o teste de levantar e sentar de uma cadeira.

- **Avaliação da composição corporal:** Neste mesmo dia, você vai realizar um exame chamado de “bioimpedância” que é um exame sobre a pele. Ele nos mostrará a sua composição corporal em termos de gordura, músculo e água no corpo. Na bioimpedância será colocado um eletrodo adesivo em cada braço e perna, você ficará deitado numa cama enquanto avaliamos. Você não sentirá nada e este exame demora, no máximo, 15 minutos.

A sua participação não envolverá nenhum risco e os pesquisadores não interferirão no seu tratamento. Antes de iniciar qualquer procedimento, você será informado sobre todas as instruções de como realizá-lo. Uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção de um teste.

Benefícios

Os benefícios de participar deste estudo são: você terá suas condições de saúde e capacidade de exercícios avaliados adequadamente, bem como identificado fatores que possam estar levando a um maior sedentarismo (falta de exercício físico), o que pode ser prejudicial para sua saúde. Não haverá custo para você participar do estudo.

Aspectos Éticos do Estudo

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas deste hospital. Se você decidir participar, você deverá primeiramente assinar este Termo de Consentimento Informado declarando seu acordo em participar espontaneamente, e confirmando que você leu e entendeu todas as informações fornecidas neste termo.

Para sua segurança, você não deve ter participado de nenhum estudo 30 dias antes de iniciar este estudo e não deve participar de outro estudo ao mesmo tempo.

É garantida a sua liberdade de se retirar deste estudo a qualquer hora que você desejar, sem causar nenhum prejuízo à continuidade do seu tratamento nesta instituição. Seu médico também poderá decidir retirá-lo do estudo caso você não siga todas as orientações para participação neste estudo, ou por razões médicas ou por outras razões.

Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa e terá o direito de fazer qualquer pergunta ao seu médico sobre o estudo. Ele responderá de forma compreensível para que você não tenha nenhuma dúvida e lhe informará imediatamente caso surjam informações novas que possam afetar a sua decisão sobre a participação no estudo.

Você deverá carregar esse cartão com você, durante todo o período de estudo, para poder contatar o seu médico em caso de emergência durante 24 horas inclusive sábado e domingo.

O pesquisador principal deste estudo é o **Dr. Fernando**, que pode ser encontrado na:

Av. Rio Branco 2872 sala 912 – Centro – CEP: 36016-311 – Juiz de Fora, MG.

Telefone: (32) 3216-8441 (32) 9977-5617 **E-mail:** falucca@uai.com.br

Orientador - **Dr. Júlio M. Fonseca Chebli**

Colaboradores:

Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro

Prof^a. Dr^a Carla Malaguti.

Prof. Dr. Maycon Reboredo

Pesquisador/orientado: **Fernando de Azevedo Lucca - 32 3216-8441 - cel.: 32 99775617;**

Se você tiver alguma dúvida ou consideração sobre a ética desta pesquisa, entre em contato com:

Comitê de Ética em Pesquisas (CEP)

Catulo Breviglieri, s/n.

Juiz de Fora / MG CEP: 36036 – 110 - Telefone: (32) 4009-5205

Direito de Confidencialidade

Todos os registros identificando você serão mantidos de modo confidencial e sua identidade será conhecida apenas por seu médico e as pessoas envolvidas neste estudo. As informações obtidas sobre você serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, mesmo com a publicação dos resultados.

O pesquisador compromete-se a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Todos os dados coletados serão armazenados de acordo com os requerimentos legais e considerando as regulamentações nacionais para proteção de dados.

Você não terá despesas e compensação financeira pela sua participação no estudo. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, você terá direito a tratamento médico na instituição.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo **“Nível de atividade física, estrutura e função muscular em portadores de formas moderadas e graves da Doença de Crohn: efeito do tratamento com infliximabe”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20 __.

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

1ª via – paciente / 2ª via - arquivo

ANEXO 1. Índice Harvey-Bradshaw

Variavel	Descrição	Escore
1	BEM ESTAR GERAL	0 = muito bom 1 = bom 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	DOR ABDOMINAL	0 = nenhum 1 = leve 2 = moderado 3 = severo
3	Nº EVACUAÇÕES LÍQUIDAS / DIA	1 = por nº evacuação
4	MASSA ABDOMINAL	0 = nenhuma 1 = duvidosa 2 = bem definida 3 = bem definida e dolorosa
5	COMPLICAÇÕES	1 ponto por item • artralgia • uveíte • eritema nodoso • úlcera aftóides • pioderma gangrenoso • fissura anal • fístula anal • abscesso

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DA ESTRUTURA E FUNÇÃO MUSCULAR PERIFÉRICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 02024612.0.0000.5139

Pesquisador: Carla Malaguti

Instituição: FACULDADE DE MEDICINA - UFJF

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 95.125

Data da Relatoria: 14/08/2012

Apresentação do Projeto:

Conforme dito em outra ocasião o projeto tem desenho consistente.

O autor respondeu aos quesitos pendentes em relação ao TCLE e em relação à folha de rosto.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos são claros no que tange à abordagem músculo-esquelética. Contudo, o autor não apresentou uma definição sobre o uso dos resultados para uma discussão em fisioterapia ou em gastroenterologia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos e benefícios é pertinente ao trabalho

Comentarios e Considerações sobre a Pesquisa:

O apoio financeiro foi apresentado inicialmente como próprio. Em outro ponto do projeto nota-se que existe pendência porque o projeto foi submetido à FAPEMIG. É importante que o autor se posicione em relação ao financiamento do trabalho. Como o tópico financiamento não foi abordado na primeira relatoria do processo, espera-se que a FAPEMIG já tenha se manifestado e que o projeto possa ser atualizado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE e folha de rosto se mostram corrigidas

Recomendações:

Recomenda-se que o pesquisador apresente a este CEP o relatório final ao término ou interrupção do estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto em pauta foi aprovado por estar em consonância com as normas éticas elencadas na Resolução 196/96 CNS, bem como com os propósitos éticos da Instituição.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto encontra-se aprovado por este comitê, mas, segundo recomendações da CONEP, expressas na Carta circular 122/2012 CONEP/CNS/GB/MS, o(a) pesquisador(a) só poderá iniciar a pesquisa após a aprovação do CEP da instituição proponente.

JUIZ DE FORA, 11 de Setembro de 2012

Assinado por:
Maria José Guedes Gondim Almeida

