

Camila Ortiz Prospero Cavalcante Costa

**Avaliação clínico-laboratorial do estado nutricional de
adolescentes portadores de doença de Crohn**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Gastroenterologia Clínica

Orientador: Prof.Dr. Flair José Carrilho

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, Camila Ortiz Prospero Cavalcante

Avaliação clínico-laboratorial do estado nutricional de adolescentes portadores de
doença de Crohn / Camila Ortiz Prospero Cavalcante Costa. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Gastroenterologia Clínica.

Orientador: Flair José Carrilho.

Descritores: 1.Doença de Crohn 2.Adolescente 3.Avaliação nutricional
4.Consumo alimentar

USP/FM/DBD-254/11

Agradecimentos

Ao Dr Flair José Carrilho por ter me aceito no programa de pós graduação e me auxiliar neste projeto;

À Dra Maraci Rodrigues, pelo carinho, atenção e disponibilidade que me proporcionou ao longo de minha trajetória como pós-graduanda;

Ao Dr Aytan Sipahi, pela ajuda, exemplo de profissional e grandes ensinamentos;

A todos os amigos do laboratório de gastroenterologia (LIM07) pelo afeto, apoio e indispensável colaboração durante esses anos;

Aos pacientes e seus responsáveis, sem os quais não haveria este trabalho;

Aos meus pais por terem sempre me incentivado em todos os caminhos que decidi traçar;

Ao meu marido Marcelo e minha filha Catarina pela paciência, amor, compreensão e carinho.

Esta dissertação foi elaborada de acordo com as seguintes normas:

Referências: adaptado de *International Comitee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2^a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Abreviaturas e Siglas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Particularidades da DC Pediátrica	8
1.2	A Nutrição na DC	11
1.2.1	Desnutrição Protéico-energética	12
1.3	Composição Corporal	13
1.4	Déficit de crescimento na DC pediátrica	14
1.5	Atraso Puberal	16
1.6	Deficiência de Micronutrientes	16
1.7	Avaliação Nutricional do paciente com DC pediátrico	19
1.8	Avaliação da Composição Corporal do paciente com DC pediátrico	20
1.9	Consumo Alimentar	21
1.10	Justificativa	23
2	OBJETIVO	24
3	METODOLOGIA	26
3.1	Casuística	27
3.2	Métodos	28
3.2.1	Composição Corporal	28
3.2.2	Consumo Alimentar	31
3.2.3	Parâmetros Bioquímicos	32
3.3	Análise estatística	33

4	RESULTADOS.....	34
5	DISCUSSÃO	47
6	CONCLUSÃO	54
7	ANEXOS	56
8	REFERÊNCIAS.....	64

Lista de Figuras

- Figura 1** - Fatores que levam ao retardo do crescimento em crianças com doença de Crohn.....15
- Figura 2** - Percentual de deficiência na ingestão de calorias totais, macronutrientes e fibras nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle41
- Figura 3** - Percentual de deficiência sérica de albumina nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle42
- Figura 4** - Percentual de deficiência na ingestão de minerais nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle43
- Figura 5** - Percentual de deficiência sérica de minerais nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle44
- Figura 6** - Percentual de deficiência na ingestão de vitaminas nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle45
- Figura 7** - Deficiência sérica de vitaminas nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle46

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Causas da desnutrição na DC	12
Tabela 2 - Funções dos micronutrientes e a sua importância na DII	18
Tabela 3 - Estudos de níveis plasmáticos de micronutrientes em pacientes com DII	19
Tabela 4 - Estudos de ingestão de micronutrientes em pacientes com DII.	22
Tabela 5 - Classificação do estado nutricional (OMS, 2007). ¹⁰⁴	29
Tabela 6 - Características sociodemográficas dos pacientes com doença de Crohn e do grupo controle.....	35
Tabela 7 - Dados clínicos dos pacientes com doença de Crohn	36
Tabela 8 - Localização e comportamento da doença nos pacientes com doença de Crohn	37
Tabela 9 - Distribuição dos pacientes com doença de Crohn segundo a utilização de medicamentos atuais	38
Tabela 10 - Distribuição dos pacientes com doença de Crohn segundo a utilização de medicamentos prévios	39
Tabela 11 - Avaliação antropométrica dos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e do grupo controle	40

Lista de Abreviaturas

DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
DRI	Dietary reference intake
HPLC	“High-performance liquid chromatography”
IGF-1	“Insulin-like growth factor”
IMC	Índice de massa corporal
NCHS	“National Center for Health Statistics”
NEE	Necessidades energéticas estimadas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDAI	“Pediatric Crohn’s disease activity index”
PCR	Proteína C reativa
TGI	Trato gastrintestinal
VCT	Valor calórico total

Resumo

Costa COPC. *Avaliação Clínico-Laboratorial do Estado Nutricional de Adolescentes Portadores de Doença de Crohn* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 79p.

Introdução: Aproximadamente 25 a 30% dos pacientes com DC iniciam a doença antes da idade dos 20 anos. O déficit de crescimento é a complicação mais específica da DII pediátrica, causada pela combinação de ingestão calórica inadequada, aumento das perdas calóricas e inflamação ativa persistente da mucosa intestinal. Pacientes com DII comumente sofrem de desnutrição protéico-energética no diagnóstico e com flutuações durante todo o curso da doença. A perda de peso é uma característica comum no paciente com DII recém diagnosticada, particularmente na DC, e acompanha quase todas as recaídas. Aproximadamente 60% das crianças com DC apresentam perda de peso recente no momento do diagnóstico. **Objetivos:** verificar o estado nutricional de pacientes portadores de DC na adolescência, através da avaliação da composição corporal, dosagem de macro e micronutrientes e consumo alimentar. **Casuística e Métodos:** vinte e dois pacientes com DC em atividade (leve ou moderada), vinte e nove com DC em remissão e 35 parentes de 1º grau desses pacientes de mesma faixa etária (grupo controle) foram selecionados para participar prospectivamente. Antropometria (peso, estatura e índice de massa corporal (IMC) expressos em z score, bioimpedância e estágio de Tanner), níveis séricos e a ingestão de macro e micronutrientes foram avaliados. **Resultados:** os adolescentes com DC em atividade seguidos pelo DC em remissão tiveram menor valor de score z da estatura/idade e IMC para a idade, da massa magra e do estágio pubertário ($p < 0,05$) do que o grupo controle. Os pacientes com DC apresentaram alterações significativas da qualidade da ingestão alimentar, principalmente calorias, proteínas, fibras e micronutrientes, refletindo nas dosagens séricas principalmente das vitaminas A e E ($p < 0,05$). **Conclusão:** Adolescentes com DC, mesmo quando na fase de atividade da doença leve e inativa, apresentam riscos nutricionais, reforçando a importância da avaliação nutricional.

Descritores: 1.Doença de Crohn 2.Adolescente 3.Avaliação nutricional 4.Consumo alimentar

Summary

Costa COPC. *Clinical and Laboratory Assessment of Nutritional Status of Adolescents with Crohn's disease* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 79p.

Introduction: About 25 to 30% of patients with Crohn's disease begin before age 20 years. The growth deficit is the most specific complication of pediatric CD, caused by a combination of inadequate energy intake, increased loss of calories and persistent active inflammation of the mucosa intestinal. Patients with IBD often suffer from protein-energy malnutrition in the diagnosis and fluctuations throughout the course of the disease. Weight loss is a common feature in patients with newly diagnosed IBD, particularly in CD, and accompanies almost all relapses. Approximately 60% of children with CD have a recent weight loss at diagnosis. **Objectives:** We aimed to determine the nutritional status of patients with CD in adolescence, through the assessment of body composition, levels of macro and micronutrients and food consumption. **Methods:** Twenty-two patients with CD activity (mild or moderate), twenty-nine with CD in remission and 35 relatives of a degree of these patients the same age range (control group) were selected to enrolled prospectively. Anthropometry (weight, height and body mass index (BMI) expressed as z score, Tanner stage, and bioimpedance), blood levels and intake of macro and micronutrients were evaluated. **Results:** Adolescents with CD in activity followed by CD in remission had a lower value of z-score height / age and BMI for age, lean body mass and pubertal stage ($p < 0.05$) than the control group. CD patients showed significant changes in the quality of food intake, especially calories, protein, fiber and micronutrients, mainly reflected in serum levels of vitamins A and E ($p < 0.05$). **Conclusion:** Adolescents with CD, even when the stage of mild activity and inactive, have nutritional risks, reinforcing the importance of nutritional assessment.

Descriptors: 1.Crohn's disease 2.Adolescent 3.Nutritional assessment 4.Food consumption

1 INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) pediátrica engloba duas formas fenotípicas bem definidas que afetam o trato gastrointestinal: a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU), incluindo-se uma terceira apresentação, a colite não determinada (CND), somente quando já foram cumpridas todas as recomendações dos critérios diagnósticos de Porto¹.

A DC compreende um espectro heterogêneo da DII, de natureza transmural, pois pode atingir toda a parede intestinal, em qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, com predileção pela região ileal e ileocecal, de forma descontínua, isto é, áreas acometidas ao lado de áreas aparentemente normais, com a presença típica do granuloma não caseoso, algumas vezes detectado e a possibilidade de algumas complicações, como abscesso, fístulas e estenoses do lúmen intestinal².

A CU compõe a DII na sua forma mais homogênea, caracterizada por inflamação da mucosa do reto (proctite ulcerativa), podendo se estender de forma contínua à mucosa do cólon esquerdo (CU do cólon esquerdo), ou distalmente à flexura hepática (colite extensa) e a forma mais comum na idade pediátrica que abrange toda a mucosa do cólon (pancolite)^{2,3}.

O diagnóstico de CND pode ser temporariamente assumido para as crianças e adolescentes somente após se cumprir todas as etapas da investigação sugerida pelos critérios de Porto¹. Nestes casos, a histologia apesar de identificar inflamação aguda e crônica com mudanças arquiteturais confinadas ao colo e avaliação do delgado normal, há ausência

de anormalidades específicas, como as encontradas na colite aguda autolimitada, colite linfocítica ou alérgica, mas não foi possível definir os critérios histológicos definitivos de DC ou de UC^{1,4}.

Aproximadamente 25% a 30% dos pacientes com DC e 20% dos pacientes com CU iniciam a doença antes da idade dos 20 anos. Embora o pico de início da doença permaneça na final da adolescência, 4% da DII pediátrica são diagnosticados no início da infância (menos de 5 anos de idade)⁵. Não dispomos de dados epidemiológicos nesta faixa etária no Brasil, exceto um inquérito nacional pediátrico em 2005⁶, com um número restrito de estados participantes.

A etiologia da DII é desconhecida, mas sabe-se que é o resultado da desregulação da resposta imune frente a uma flora intestinal normal em hospedeiros geneticamente susceptíveis².

Os fatores genéticos são bem reconhecidos na etiologia da DII, como demonstrado em múltiplos estudos de gêmeos monozigóticos e dizigóticos². Até recentemente, todos os estudos que investigaram os genes candidatos da DII foram realizados em pacientes adultos, embora seja mais comum uma história familiar positiva para DII em crianças e adolescentes⁷. Com o advento de novo método para seleção automática dos grandes genomas (Genome-wide association scanning – GWAS), com a utilização de tecnologia de exibição dos polimorfismos dos nucleotídeos isolados de alta densidade (single nucleotide polymorphism – SNP) foram identificados novos possíveis fatores genéticos associados a patogênese de DII⁸. O primeiro estudo através de GWAS em DII pediátrica foi realizado

recentemente e revelou duas variantes de risco não previamente relatada em adultos. Os dois novos loci, os genes TNFRSF6B e o PSMG1, foram descobertos avaliando-se mais de 1000 crianças com DII, relacionando-os com o risco aumentado de DC e CU com início na faixa etária pediátrica⁹.

Os estudos também mostraram que o gatilho ambiental é outro ponto crítico da etiologia da doença. Existem muitos fatores ambientais que parecem estar associados com a DII. Muitos estudos mostram que o cigarro tem uma clara associação com a DII, com diferentes efeitos na DC e na CU^{10,11}, embora ultimamente tenha gerado discussão. O segundo fator é a flora entérica comensal⁵. Há evidências crescentes, baseadas em modelos experimentais e em informações clínicas, que a microbiota intestinal está associada a DII⁵. Há evidências que reforçam que há efeito benéfico em se tratar a DII com antibióticos. Os experimentos em modelos animais para o desenvolvimento de DII submetidos a ambientes livres de germe não desenvolveram inflamação intestinal, demonstrando a importância da presença da flora entérica⁵. Além disso, podem ocorrer alterações em qualquer nível de interação entre o hospedeiro e o ambiente, incluindo a resposta imune inata e a adaptativa⁵. A descoberta de polimorfismos no gene NOD2 na DC, um gene que controla a sensibilidade das células apresentadoras de antígenos em detectar a presença de bactérias no lúmen intestinal, suporta a hipótese de que uma resposta anormal do hospedeiro à infecção bacteriana parece ser um fator na etiologia da DII⁵.

De acordo com os critérios de Porto¹, a suspeita clínica de DII na criança ocorre em situação de sintomas persistentes (≥ 4 semanas) ou

recorrentes (≥ 2 episódios em 6 meses) de dor abdominal, diarreia, sangramento retal e perda de peso. Outros sintomas incluem: febre, retardo do crescimento, desnutrição, náusea e/ou vômitos, sintomas psiquiátricos, artropatia, eritema nodoso, amenorréia secundária e retardo pubertário. O exame físico reforça a possibilidade diagnóstica ao revelar comprometimento do peso e estatura, atraso pubertário, palidez, dedos hipocráticos, ulcerações aftosas e alterações cutâneas, além do exame retovaginal que pode revelar sinais sugestivos da DC, como fístulas (perianais e retovaginais). Devem ser excluídas todas as outras causas de enterites ou colites (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*), avaliação nas fezes para toxinas A e B para *Clostridium difficile*, *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica* (parasitas, cistos e ovos, ou microscopia direta para trofozoítas), além da possibilidade de imunodeficiência e tuberculose. Lembrar que a identificação do patógeno não exclui necessariamente o diagnóstico de DII, pois um primeiro episódio de DII pode começar após uma infecção entérica. Níveis normais de marcadores inflamatórios nas fezes, como calprotectina ou lactoferrina, denota pouca probabilidade de processo inflamatório ativo no trato gastrointestinal baixo, auxiliando na triagem de investigação invasiva¹¹⁻¹⁸. Contudo, a maioria dos estudos avaliou apenas a correlação entre estes marcadores fecais e a inflamação colônica, ainda não sistematicamente explorado nos casos de lesões de delgado de pacientes com DC¹¹⁻¹⁸. Todas as crianças e adolescentes com suspeita de DII devem ser submetidas a ileocolonosopia e endoscopia digestiva alta, com biópsias seriadas de cada seguimento do tubo digestivo¹, para definir os critérios histológicos de DC ou

UC⁴. A indicação de endoscopia digestiva alta na DII pediátrica foi baseada em estudos retrospectivos e prospectivos mostrando que as biópsias do trato digestivo confirmaram o diagnóstico de DC em 11 a 29% dos casos¹⁹⁻²². Há a necessidade da avaliação do intestino delgado para auxiliar na diferenciação entre DC e CU e na determinação da extensão da doença¹. A escolha da técnica para avaliar o intestino delgado nos pacientes com suspeita diagnóstica de DII dependerá da disponibilidade e indicação do método, desde o trânsito intestinal indicado no critério de Porto¹ até outras alternativas radiológicas, como ressonância magnética²³⁻²⁵, com o objetivo de diminuir a exposição radioativa ao paciente²⁶. A ressonância magnética tem a sensibilidade de avaliar lesões da DC pediátrica, principalmente fístulas pélvicas e abscessos, sem exposição de radiação ionizante²³⁻²⁵. A cápsula endoscópica pode ser considerada na investigação diagnóstica da DC do delgado quando a endoscopia do íleo terminal for normal ou não acessível através desta técnica e outros procedimentos radiológicos não forem conclusivos para o diagnóstico²⁷⁻²⁹. Lembrar que em crianças com DII, há maior risco de impactação da cápsula do que em outras indicações clínicas deste método, além disso, em crianças menores, pode ser necessário o auxílio da endoscopia digestiva alta para a introdução da cápsula endoscópica no duodeno, devido a impossibilidade de sua deglutição espontânea³⁰⁻³².

A classificação mais recente da DII pediátrica é a classificação de Paris³ tanto para a DC quanto para a CU, que foi elaborada por um grupo de gastroenterologistas pediátricos a partir da classificação de Montreal³³, modificada para a faixa etária pediátrica. A justificativa para as adaptações

foram baseadas nas características fenotípicas únicas da DII pediátrica: a maior extensão da doença, o quadro dinâmico do fenótipo pediátrico, isto é, a mudança da localização da doença ao longo do tempo, características próprias desta faixa etária, não representadas suficientemente na classificação de Montreal. Além disso, a classificação de Montreal não considera a diminuição do crescimento linear e a idade de início da doença é categorizada arbitrariamente³.

A gravidade da DC pode ser avaliada através de um índice específico denominado PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*)³⁴. Para avaliar a atividade da CU utilizamos o índice denominado PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Index*)³⁵. A avaliação da gravidade da doença tem importância terapêutica e prognóstica.

O déficit de crescimento é a complicação mais específica da DII pediátrica, causada pela combinação de ingestão calórica inadequada, aumento das perdas calóricas e inflamação ativa persistente da mucosa intestinal. A eficácia do tratamento medicamentoso e conseqüente remissão clínica é seguida de recuperação do crescimento linear e desenvolvimento pubertário normais. Em contraste, quando não ocorre o crescimento rápido após a detecção do déficit de crescimento ao diagnóstico, ou quando a velocidade de crescimento diminui durante a manutenção do tratamento, significa que há persistência da atividade da doença, exigindo uma terapia mais agressiva e ajuste na ingestão calórica³⁶⁻³⁸.

Na CU a nutrição enteral ou parenteral não é indicada como tratamento primário, contudo, é essencial a avaliação nutricional e deve ser

garantido o suporte nutricional sempre que necessário³⁹. Em contraste, na DC a nutrição enteral exclusiva e a corticoterapia são efetivas para a indução da remissão da doença, no entanto, a dieta enteral exclusiva tem poucos efeitos colaterais e promove o crescimento adequado quando comparada a corticoterapia. A fórmula enteral elementar não é mais efetiva comparada a fórmula polimérica⁴⁰.

1.1 Particularidades da DC Pediátrica

Os estudos epidemiológicos com a população pediátrica mostraram aumento da incidência da DII, principalmente da DC, na última década^{41,42,43,44,45,46}. Estudos de prevalência na faixa pediátrica são escassos, mas estima-se a incidência de DC, na década passada, em crianças e adolescentes na Europa de 3 (1-8)/100.000⁴⁰ e nos EUA de 4.6/100.000 crianças por ano⁴⁷.

A relação da incidência entre DC:CU difere significativamente em crianças (2.8:1) e adultos (0.85:1)⁴⁸

Com relação à distribuição por sexo, a DC acomete mais o sexo masculino entre as crianças e adolescentes pelo menos até a idade de 14 ou 15 anos, discutindo-se a influência dos hormônios sexuais na patogênese da doença^{48,49}. Nesta linha de pesquisa, um grupo de estudo avaliou o polimorfismo da interleucina-6 (IL-6) em pacientes com DC pediátrico e em controles, e demonstraram que o genótipo da IL-6-174 GG predispõe a DC

em idade precoce, podendo corresponder ao fator de transcrição da IL-6, que é um fator inibidor do estrógeno, favorecendo o nascimento de meninos⁵⁰.

A maioria dos pacientes com DC pediátrica apresenta localização ileocolônica ou doença colônica, comparados com os adultos que apresentam doença no íleo terminal sem envolvimento colônico⁴⁸. A diferença na distribuição da doença pode ser melhor encontrada em crianças menores de 5 anos que apresentam maior envolvimento do intestino grosso isoladamente ou associado com o delgado⁵. Na criança e no adolescente, o íleo terminal está acometido em cerca de 50 a 70% dos casos e em mais da metade destes há inflamação em segmentos variáveis do cólon, geralmente ascendente⁴⁰. Recentes estudos demonstraram que o fenótipo do início da apresentação clínica da DC em crianças difere dos adultos, com distribuição mais extensa nos dois primeiros anos do diagnóstico em aproximadamente um terço dos pacientes⁴⁸.

O fenótipo da DC pediátrica é predominantemente inflamatório, embora mesmo com o tratamento, aproximadamente 10 a 15% evoluem com doença estenosante e penetrante^{48,49}.

Os sintomas clássicos da DC são dor abdominal, diarreia sem sangue e volumosa nos pacientes com acometimento do delgado, ou com a presença de muco e sangue quando há acometimento do cólon e, nestes casos, pode estar presente o tenesmo, a urgência evacuatória e o despertar noturno para evacuar, além da perda de peso⁴⁰.

Entre as manifestações extraintestinais, características desta faixa etária, destacam-se: o déficit de crescimento, o qual está presente no

diagnóstico em 10-40% dos casos⁵⁰⁻⁵², podendo ser o único sintoma da doença^{51,52}, sendo importante calcular a velocidade de crescimento nos últimos anos de vida e avaliar o atraso do desenvolvimento puberal. O início do déficit de crescimento é geralmente insidioso e qualquer criança ou adolescente com alterações do crescimento persistente deveria ser avaliado para a possibilidade de DII^{54,55}. Induzir a remissão da doença antes do início da puberdade e manutenção da remissão durante os anos de puberdade é crucial para impedir a baixa estatura.

Também pode estar presente a diminuição da densidade mineral óssea (escore-z < 2) na população pediátrica em 25% dos pacientes⁴⁰.

É importante lembrar que a ausência de sintomas típicos de dor abdominal e diarreia ou sinais de inflamação não excluem o diagnóstico de DC. Em estudo prospectivo em crianças recém diagnosticadas com DC, 21% delas tinham valores normais dos quatro marcadores da doença: níveis de hemoglobina, contagem de plaquetas, nível de albumina e hemossedimentação⁵⁶.

A combinação do anticorpo anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) positivo e o citoplasmático anti-neutrófilo perinuclear (p ANCA) negativo apresentou sensibilidade de 47% e especificidade de 97% para o diagnóstico de DC^{57,58}. Mamula e cols⁵ observaram que nenhuma das crianças com diagnóstico precoce apresentaram ASCA positivo, possivelmente porque é necessário que o indivíduo com permeabilidade intestinal aumentada seja exposto por vários anos ao *Saccharomyces cerevisiae* para produzir níveis de ASCA detectáveis^{5,59}. Recentemente, a

sorologia para a DII se expandiu para sete diferentes testes sorológicos, entre eles: ASCA IgG, ASCA IgA, p-ANCA, anti-OMP C e anti CBir1 IgG, porém não estão adequadamente estudados na pediatria⁵.

Finalmente, a presença de doença crônica na infância e adolescência pode estar associada com alterações psicológicas importantes, com impacto sobre a educação, relacionamento, desenvolvimento psicossocial e aderência a terapia⁶⁰.

Todas estas particularidades da DC pediátrica tornam a avaliação clínico-laboratorial do estado nutricional desses pacientes no diagnóstico e na evolução da doença de fundamental importância clínica¹.

1.2 A Nutrição na DC

Em 2004, a Sociedade Norte Americana de Pediatria, Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição publicou um consenso de suporte nutricional para os pacientes com DII, destacando os principais problemas nutricionais e propondo orientações para a avaliação e o monitoramento do estado nutricional⁶¹.

A desnutrição pode ocorrer de diversas formas e influenciar os resultados clínicos, a função do sistema imunológico, a barreira mucosa intestinal, os mecanismos antioxidantes, o crescimento, o desenvolvimento ósseo e a qualidade de vida. Múltiplos fatores estão envolvidos na manifestação da desnutrição na DII, descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Causas da desnutrição na DC

Fatores	Razões
Ingestão deficiente	Apetite diminuído Aversões alimentares por medo de agravamento dos sintomas
Má-absorção	Inflamação intestinal Ressecção intestinal
Perdas excessivas	Enteropatia perdedora de proteínas Sangramento gastrointestinal Fístula Diarréia/esteatorréia
Necessidades aumentadas	Aumento das necessidades metabólicas Aumento do <i>turnover</i> da mucosa gastrointestinal Aumento do consumo de antioxidantes Alteração lipídica e oxidação muscular Febre
Atividade da doença	Aumento das citocinas pró-inflamatórias
Interações droga-nutriente	Corticoesteróides: inibição do IGF-1 Corticoesteróides: mineralização óssea deficiente Corticoesteróides: prejuízo ao metabolismo da gordura e do músculo Metotrexate: prejuízo ao metabolismo do folato Sulfasalazina: prejuízo à absorção do folato

Adaptado de Wiskin e cols⁶²

1.2.1 Desnutrição Protéico-energética

Pacientes com DII comumente sofrem de desnutrição protéico-energética no diagnóstico e com flutuações durante todo o curso da doença. A perda de peso é uma característica comum no paciente com DII recém diagnosticado, particularmente na DC, e acompanha o paciente em quase todas as recaídas. Aproximadamente 60% das crianças com DC e 35% com CU, apresentam perda de peso recente no momento do diagnóstico^{63,64,65}.

A antropometria é afetada em consequência a excessiva perda de peso e a desnutrição. Assim, os pacientes com DII, principalmente com DC, apresentam baixo IMC e estão abaixo do peso quando comparados com os valores de referência⁶⁶⁻⁶⁹.

1.3 Composição Corporal

As medidas corporais e o IMC devem ser identificados como um índice do estado nutricional e da composição corporal⁷⁰. Apesar do IMC identificar com acuidade a obesidade⁷¹ e o risco para a desnutrição na população em geral, não tem precisão diagnóstica para distinguir entre gordura e massa magra, necessitando uma avaliação complementar⁷².

Há diversas razões para a composição corporal dos pacientes com DII diferir das pessoas saudáveis. A inflamação e a secreção de citocinas pró- inflamatórias podem alterar o metabolismo energético, o *turnover* protéico e a utilização de substrato⁷³, além disso o uso de corticosteróides aumenta a gordura corporal e exerce efeitos catabólicos negativos na massa magra⁷⁴. Por outro lado, a atividade física está diminuída nos pacientes com DII e correlacionados inversamente com a massa gorda⁶⁹.

Há poucos estudos que avaliam a composição corporal em crianças. Entre estes, a massa magra é descrita como sendo significativamente menor do que nos grupos controle^{75,76,77}. Sentogo et al⁷⁷, em estudo transversal, relataram que meninos e meninas apresentaram diminuição de massa magra de 3,5 e 2,9 kg respectivamente, comparados com o grupo controle, e não tiveram menor taxa de gordura. Burnham et al⁶⁶, em estudo transversal, também encontraram que crianças com DC tinham uma redução de 6% da massa magra em relação às crianças saudáveis. Não foi encontrado déficit de massa gorda conforme a definição de caquexia.

Diferenças nas características clínicas e de seleção dos pacientes recém diagnosticados comparados com aqueles com a doença de longa evolução podem explicar algumas discrepâncias encontradas nos estudos adultos e pediátricos⁶⁶. Além disso, devido a particularidade da DC pediátrica, na qual o déficit de crescimento e o atraso puberal são frequentemente observados, é importante uma comparação adequada da composição corporal entre crianças com DC e saudáveis^{66,67,68,69,78}.

1.4 Déficit de crescimento na DC pediátrica

O déficit de crescimento linear é comum e pode preceder os sintomas intestinais na DC em crianças e adolescentes^{77,79,80,81}.

Os fatores de risco incluem o processo inflamatório, a gravidade, a localização da doença, o estado nutricional, as drogas utilizadas e a genética do paciente⁷⁹.

Este sinal pode estar presente na apresentação clínica em 32 a 88% dos casos, dependendo da população estudada e do parâmetro estabelecido^{55,81}. Cerca de 19 a 37% dos pacientes com início da DC na idade pediátrica não alcançarão a estatura alvo, baseada na estatura dos pais, em consequência do início da doença nesta fase da vida⁸²⁻⁸³.

Dentre as causas para o déficit de crescimento destaca-se a desnutrição protéico-calórica, as citocinas pró inflamatórias, liberadas em resposta a inflamação, que exercem efeito inibitório direto sobre o crescimento e o uso de medicamentos, em especial o corticosteróide⁶¹.

1.5 Atraso Puberal

O atraso puberal frequentemente é um complicador da DII em pacientes jovens, mais frequente em DC do que CU^{66,76,77}. Em um estudo com pacientes jovens com DC, a menarca ocorreu aos 16 anos ou mais em 73% das pacientes do sexo feminino cuja doença teve início antes da puberdade. Em contraste, a menarca ocorreu aos 14 anos ou menos em todas as pacientes com CU. O atraso puberal pode influenciar o crescimento linear e a estatura final. Além disso, pode afetar a qualidade de vida e a auto-estima. A desnutrição tem sido considerada a principal causa para o atraso puberal nos pacientes com DII⁸⁷.

1.6 Deficiência de Micronutrientes

Vitaminas, minerais e elementos traço, conhecidos como micronutrientes, são essenciais para o funcionamento normal e desenvolvimento do corpo humano. Na DII, alguns micronutrientes têm importância e função adicional na patogênese e curso clínico da doença, resumidas na Tabela 2. Deficiências de micronutrientes podem influenciar no desfecho clínico e na progressão da DII, afetando o sistema imunológico, a reparação tecidual, o sistema de defesa antioxidante, o crescimento e a mineralização óssea. Um consenso divulgado pela Sociedade Norte

Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica sugere como exame de rotina o acompanhamento do nível plasmático de micronutrientes nos pacientes pediátricos com DII⁶¹.

Há fortes evidências que sugerem que pacientes com DII têm maior estresse oxidativo^{88,89}. Isto parece ser resultado de um desbalanço entre o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e um mecanismo de defesa antioxidante suprimido, causando prejuízo às macromoléculas biológicas e provavelmente lesões intestinais⁸⁹⁻⁹¹. Wenland et al⁸⁹ encontraram que a peroxidação lipídica, um marcador da produção de EROs, estava maior nos pacientes com DII comparados com o grupo controle.

Tabela 2 - Funções dos micronutrientes e a sua importância na DII

Micronutrientes	Funções	Deficiência	Importância na DII
Vitamina A	Pigmento visual na retina, antioxidante, desenvolvimento, diferenciação dos tecidos	Cegueira noturna, xerofthalmia, queratinização	1. Antioxidante 2. A eficiência exacerba a CU
Vitamina D	Balanço do cálcio	Osteomalácia, osteoporose	1. Saúde óssea 2. Fraturas 3. Deficiência na DII 4. Propriedades antiinflamatórias
Vitamina E	Antioxidante	Disfunção neurológica	1. Antioxidante 2. Tratamento da colite
Ácido fólico	Síntese de ácido nucléico	Anemia megaloblástica	1. Risco de deficiência no uso de metotrexate e sulfasalazina 2. Câncer colo-retal 3. Anemia megaloblástica 4. Hiperhomocisteína
Vitamina C	Coenzima na hidroxilação da prolina e lisina na síntese do colágeno, antioxidante, absorção do ferro	Hemorragia subcutânea, escorbuto, perda do esmalte dentário	1. Antioxidante
Cálcio (Ca)	Crescimento e formação óssea, função muscular, coagulação sanguínea	Saúde óssea pobre, osteoporose, fraturas	1. Saúde óssea 2. Fraturas
Magnésio (Mg)	Estabilização do ATP	Função muscular anormal, rompimento do metabolismo do Ca	1. Má-absorção
Potássio (K)	Homeostase osmótica, cofator enzimático no metabolismo celular e energético, função muscular e neural	Disfunção muscular neural e cardíaca	1. Distúrbio de eletrólitos na diarreia severa
Ferro (Fe)	Síntese do sangue, transporte de oxigênio, produção energética	Anemia, fadiga, termorregulação anormal, sistema imune suprimido, efeitos adversos no desenvolvimento psicomotor e mental	1. Absorção prejudicada 2. Anemia 3. Aumento do estresse oxidativo
Zinco (Zn)	Cofator enzimático, antioxidante	Retardo do crescimento, sexual e imaturidade esquelética, distúrbios neuropsiquiátricos, dermatite, alopecia, diarreia, perda de apetite	1. Absorção diminuída 2. Permeabilidade da mucosa 3. Propriedades anti-inflamatórias 4. Antioxidante
Cobre (Cu)	Cofator enzimático, função no sistema imune, nervoso e cardiovascular, saúde óssea, metabolismo do ferro, produção energética, antioxidante	Anemia, neutropenia, fraturas ósseas, prejuízo no crescimento, anormalidades no metabolismo da glicose e do colesterol	1. Antioxidante
Selênio (Se)	Cofator enzimático, antioxidante	Disfunção do sistema imunológico, doença de Keshan	1. Deficiência na DII 2. Antioxidante

Tabela 3 - Estudos de níveis plasmáticos de micronutrientes em pacientes com DII

Estudo	População	Micronutrientes	Resultados
Estudos em Adultos			
Hengstermann et al, 2008 ⁹²	132 DII em remissão, 35 ativos e 45 controles	Vitamina C, E, Carotenóides, Se, Zn e Cu	Diminuídos em relação ao controle- vit. C e carotenóides
Filippi et al 2006 ⁹³	54 DC em remissão	Vit. A, C, D, E, B, folato, niacina, Fe, Cu, Ca, P, Mg, Zn	Diminuídos em relação aos níveis de referência- vit. C, E, Cu, niacina, Zn, Fe, folato,
Wendland et al, 2001 ⁸⁹	37 DC e 37 controles	Vit. C, E e carotenóides	Diminuídos em relação ao controle- vit. C e carotenóides
Geerling et al, 2000 ⁷⁵	69 DII e 69 controles	Vit. A, C, E, B, folato, Cu, Zn, Mg	Diminuídos em relação ao controle – Mg, Zn, vit. B
Fernandez-Banares et al, 1989 ⁹⁴	23 DII em atividade e 89 controles	Vit A, E, B, C, folato	Diminuídos em relação ao controle- Vit. A, b, C e folato
Estudos em crianças			
Bousvaros et al, 1998 ⁹⁵	97 DII e 23 controles	Vit. A e E	Diminuídos em relação aos níveis de referência- vit. A e E
Hoffenberg et al, 1997 ⁹⁶	24 DII e 23 controles	Vit. A, C, E	Diminuídos em relação ao controle- Vit. C

1.7 Avaliação Nutricional do paciente com DC pediátrico

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁸⁶, os indicadores antropométricos devem ser utilizados na determinação do estado nutricional e de saúde do indivíduo e da coletividade, sendo importantes no diagnóstico e acompanhamento da situação nutricional e crescimento corporal.

A avaliação nutricional do paciente com DC pediátrico incluem os parâmetros clínicos e laboratoriais⁶². Os parâmetros clínicos nutricionais avaliam a composição corporal como o peso, estatura, estágio de

desenvolvimento pubertário (estágio de Tanner⁹⁷) e avaliação dos compartimentos corpóreos, compostos pela massa magra e de gordura^{1,98}. Esta avaliação permite identificar o déficit nutricional, mas não a causa, que na DC pode ocorrer por redução da ingestão, dificuldade de absorção ou por perdas gastrointestinais (Tabela 1).

Por outro lado, a avaliação do consumo alimentar do paciente com DC, através do recordatório alimentar de 7 dias¹⁰⁴, permite identificar e quantificar os déficits específicos da ingestão alimentar e deve ser utilizado de forma complementar para melhor avaliação nutricional do paciente.

No entanto, alguns microelementos não apresentam manifestações clínicas imediatas e específicas e necessitam avaliações laboratoriais. São eles: a albumina sérica, ferro, ferritina, cálcio iônico, vitaminas A, D, E, B12, folato e zinco¹⁰⁰ e complementam as avaliações clínicas e alimentares.

1.8 Avaliação da Composição Corporal do paciente com DC pediátrico

Para a avaliação da composição corporal, a OMS recomenda utilizar o escore z do IMC/idade (peso (kg)/altura (m²), associado às medidas de espessura da prega cutânea tricípital (PCT) e circunferência do braço (CB), para identificar o compartimento comprometido, através da medida da massa magra e da massa gorda⁸⁶.

Outra forma de avaliar a composição corporal é através da bioimpedância elétrica. É um método muito utilizado, de fácil aplicação, rápida, não invasiva, barata, com a facilidade de usar um equipamento portátil, o que faz com que seja utilizado em situações e em indivíduos de idades, pesos corporais e estados de saúde diversos. Permite a determinação da massa livre de gordura e da quantidade de água corporal total, tendo por base as diferentes propriedades condutoras e dielétricas dos tecidos biológicos, para correntes de diferentes frequências¹⁰¹.

1.9 Consumo Alimentar

Em relação ao consumo alimentar, é consenso que, desde o século XX, ocorreram mudanças na estrutura familiar, representada principalmente pela inserção da mulher no mercado de trabalho, que influenciou notadamente o padrão alimentar, tornando-se incomuns as refeições com horários definidos e cardápios elaborados para o consumo em família, especialmente nas grandes cidades, onde as atividades são exercidas em diferentes horários e contextos sociais. Na atualidade, entre os determinantes do consumo alimentar, também se destaca, em diferentes culturas, a influência da globalização, mais perceptível nas zonas urbanas, onde se observa o consumo exagerado de alimentos industrializados, a partir de influência norte-americana nos costumes de diferentes países¹⁰².

Na adolescência, as práticas alimentares refletem valores aprendidos na família e entre amigos, além da influência da mídia. Nesta fase, o indivíduo sofre mudanças corporais e procura a imagem corporal idealizada, portanto, a alimentação inadequada pode levar a desequilíbrios nutricionais, interferindo no crescimento e no estado de saúde¹⁰³.

Além disso, se esta fase do desenvolvimento pubertário coexistir com a DII, estes adolescentes frequentemente apresentam anorexia, saciedade precoce, dor e desconforto abdominal associados às refeições, limitando ainda mais a ingestão oral e a ingestão calórica total⁶². A Tabela 4 resume alguns estudos sobre a ingestão de micronutrientes em pacientes com DII.

Tabela 4 - Estudos de ingestão de micronutrientes em pacientes com DII.

Estudo	População	Design	Resultados
Estudos em Adultos			
Aghdassi et al, 2006 ¹⁰⁴	74 DC	Diário alimentar de 7 dias	Diminuídos em relação aos níveis de referência- vit. A, C, D, E, B, folato, Ca, Mg, Fe, Zn.
Filippi et al, 2006 ⁹³	54 DC em remissão e 25 controle	Diário alimentar de 3 dias	Diminuídos em relação ao controle- Vit. B, C, Mg, beta caroteno.
Geerling et al, 1998 ⁷⁵	32 DC em remissão e 32 controle	Recordatório alimentar de 24 hs	Diminuídos em relação ao controle- Vit. A e P
Estudo em crianças			
Thomas et al, 1993 ¹⁰⁵	24 DC e 17 controle	Diário alimentar de 5 dias	Diminuídos em relação ao controle- Vit. C, folato, Fe, Cu, Zn

1.10 Justificativa

É comum a presença de alterações nutricionais em pacientes com DC na adolescência, porém, nem sempre pesquisada de maneira adequada e valorizada pelo médico. Sofre influência direta da sociedade onde o paciente está inserido e do tratamento utilizado e, portanto, os dados de outros países não podem ser extrapolados para a realidade brasileira que, somado a escassez de estudos nacionais justificam o presente trabalho.

2 OBJETIVO

Este trabalho tem o objetivo de verificar o estado nutricional de um grupo de pacientes adolescentes portadores de DC, através da avaliação da composição corporal, dosagem de macro e micronutrientes e consumo alimentar.

3 METODOLOGIA

3.1 Casuística

Critérios de Seleção

Entre janeiro de 2008 e janeiro de 2010, foram convidados a participar da pesquisa pacientes com DC e parentes de 1º grau destes pacientes (sem qualquer doença intestinal ou que comprometa o estado nutricional), que preencheram os devidos critérios de inclusão. Os pacientes com DC foram recrutados do Ambulatório do Grupo de Doenças Intestinais do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (A2MG 500).

O estudo foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo. Os pacientes que aceitaram participar do trabalho, voluntariamente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

Os critérios de inclusão foram:

- a) Idade entre 12 e 18 anos;
- b) Diagnóstico confirmado de acordo com os critérios pediátricos de Porto¹ para DC com tratamento regular no ambulatório de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

- c) O grupo controle foi selecionado por apresentar a mesmas influências culturais (hábitos alimentares) e ambientais (habitar no mesmo município), incluindo a maior adesão por pertencer a própria família.

Os critérios de exclusão foram:

- a) portadores de outras doenças como: infecção, câncer, doenças psiquiátricas graves, hipotireoidismo, hipertireoidismo,
b) Uso de corticosteróides nos últimos dois meses;
c) Gravidez;

Para a classificação das características e da gravidade da doença foram utilizados a classificação de Paris³ (Anexo B) e o índice de atividade da doença de Crohn Pediátrica (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI*)³⁴ (Anexo C).

3.2 Métodos

3.2.1 Composição Corporal

Para a avaliação do peso corporal, os adolescentes utilizaram roupas leves e estavam descalços, sendo assim posicionados sobre uma balança eletrônica do tipo plataforma, com capacidade para 150 Kg e sensibilidade de 100g.

Para a aferição da estatura, foi utilizado um estadiômetro, com escala em milímetros. Nesta medição, os indivíduos permaneceram com os pés juntos, calcanhares encostados na parede, em postura ereta, com olhar fixo no horizonte, sem fletir ou estender a cabeça. Em seguida, o avaliador posicionava a barra horizontal do estadiômetro até mantê-la apoiada sobre a cabeça, sendo então efetuada a leitura da altura em centímetros.

Tanto o peso como a estatura foram aferidos em duplicata e pelo mesmo avaliador, sendo adotado o valor médio das duas medidas para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), definido como a relação entre o peso em quilogramas e a altura em metros elevada ao quadrado (kg/m^2).

Os dados de peso, estatura e IMC foram analisados em percentil do escore-z, utilizando-se o Programa *WHO AnthroPlus*, que usa como referência os padrões estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization – WHO/OMS*) de 2007¹⁰⁴. O cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) foi realizado segundo os critérios de Lohman (1989)¹⁰⁵. Para a classificação do estado nutricional pelo IMC foram utilizados os padrões estabelecidos pela OMS, de acordo com a idade e sexo (Tabela 5).

Tabela 5 - Classificação do estado nutricional (OMS, 2007).¹⁰⁴

SDS escore-Z IMC	Estado nutricional
< - 3,0	Muito baixo peso
$\geq - 3,0 - < - 2,0$	Baixo peso
$\geq - 2,0 - \leq 2,0$	Eutrofia
$> 2,0 - \leq 3,0$	Sobrepeso
$> 3,0$	Obesidade

Adotamos os valores de escore-z de estatura/idade $< -2,0$ SDS, conforme recomendado pela OMS¹⁰⁴, como limite de corte para caracterização da baixa estatura.

A bioimpedância foi realizada no Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP. Os participantes do estudo foram orientados a seguir alguns procedimentos prévios, sem os quais os resultados poderiam ser comprometidos: jejum absoluto de 12 horas; não realizar exercícios físicos extenuantes nas 12 horas anteriores ao teste; não ingerir álcool 48 horas antes da realização do teste; não ingerir medicamentos que influenciem o equilíbrio hidroeletrolítico (diuréticos, corticosteroides, entre outros) a menos de 7 dias do teste; retirar brincos, anéis, relógios e objetos metálicos no momento da realização do teste; e urinar pelo menos 30 minutos antes da realização do teste^{101,102}.

A avaliação da maturação sexual foi realizada por meio da auto-avaliação e utilizou planilhas demonstrativas dos estágios de Tanner¹⁰³ em desenhos. Adotou-se a classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde⁹⁸ para agrupar os participantes entre pré-púberes e púberes. Para tanto, foram utilizados somente os dados relativos ao desenvolvimento de mamas no sexo feminino e da genitália no sexo masculino. O atraso puberal pode ser definido como ausência de caracteres sexuais secundários por volta de 13 anos e 4 meses em meninas, e 13 anos e 8 meses em meninos¹⁰⁴. Para a população brasileira, consideramos atraso puberal a ausência do desenvolvimento mamário (estágio 2) em meninas aos 13 anos ou a ausência de desenvolvimento genital no sexo masculino aos 14 anos (estágio 3), independente da presença ou não de pêlos pubianos ou axilares.

3.2.2 Consumo Alimentar

A avaliação da ingestão alimentar foi realizada através de diário alimentar de 7 dias⁹⁹ precedentes à consulta, preenchido pelo próprio paciente ou responsável e revisado no momento do recebimento do mesmo, para minimizar possíveis erros de preenchimento. Para facilitar a compreensão do preenchimento do diário alimentar, foi demonstrado um exemplo de dieta com todos os itens a serem considerados (horário e tipo de refeição, variações dos alimentos e quantidades).

As variáveis quantitativas estudadas foram o valor calórico total da dieta (VCT), o consumo de macronutrientes (carboidrato, proteína e lipídio), fibras e dos micronutrientes (vitaminas A, B12,C, D, E, ácido fólico, cálcio, ferro, potássio, magnésio, sódio e zinco). Os cálculos foram realizados através do programa DietPro[®].

Para o cálculo da necessidade energética estimada (NEE) de cada adolescente, foram utilizadas as equações recomendadas pela ingestão diária recomendada (DRI)¹⁰⁷. O consumo energético (VCT) foi analisado considerando-se 100% da NEE e classificado em abaixo ou acima do recomendado. A ingestão de macronutrientes foi analisada de acordo com as recomendações da WHO/FAO¹⁰⁸, sendo classificados em intervalos percentuais abaixo do limite inferior, acima do limite superior ou dentro do intervalo recomendado. Quanto aos micronutrientes, cada adolescente foi classificado, conforme seu consumo em abaixo ou acima do recomendado, considerando 100% da DRI¹⁰⁷.

3.2.3 Parâmetros Bioquímicos

Foram avaliados os níveis séricos de vitaminas A, B12, E, 25 Hidroxi vitamina D, ácido fólico e de ferro, cálcio iônico, zinco, magnésio, potássio, cobre e albumina de cada indivíduo no momento de sua inclusão no estudo.

Os valores obtidos foram analisados de acordo com os valores de referência adotados pelo Laboratório Central do HCFMUSP, exceto as dosagens das vitaminas A e E, que foram dosadas no Laboratório de Lípidos (LIM 10) da FMUSP, segundo método de Arnaud¹⁰⁹.

As técnicas utilizadas para as dosagens sanguíneas foram:

- Vitaminas A e E: cromatografia líquida de alta performance (HPLC);
- Ácido fólico, vitamina B12: quimioluminescência;
- 25 OHD: radioimunoensaio diasorin;
- Cálcio, ferro, albumina: colorimétrico automatizado;
- Ferritina: imunoturbidimétrico;
- Potássio: eletrodo íon específico;
- Cobre, zinco e selênio: espectrofotometria de absorção atômica;
- Magnésio: magon sulfonado;
- Fósforo: enzimático colorimétrico automatizado.

3.3 Análise estatística

O teste Qui-quadrado (X^2) foi utilizado com o objetivo de explorar as possíveis associações entre todas as variáveis e os três grupos (remissão, doença ativa e grupo controle). Foi fixado um nível de significância de 5% ($p = 0,05$).

O processamento dos dados de consumo alimentar foi efetuado pelo *software* Dietpro, mas como haviam também alimentos e preparações que não faziam parte do banco de dados do *software* utilizado, estes alimentos foram comparados com a “Tabela de Composição de Alimentos para Suporte e Decisão Nutricional”¹¹⁰ e rótulos de alimentos regionais e locais. A análise dos dados foi realizada por meio dos programas Microsoft Excel, Epi-Info (versão 6.04) e SPSS (versão 13.0).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os pais ou responsáveis pelos adolescentes convidados para participar do presente projeto, assinaram um termo de consentimento (Anexo A) concordando com a participação dos jovens no estudo. Em contrapartida, os participantes (pacientes e controles) receberam a avaliação nutricional, com a detecção e correção dos desvios nutricionais no ambulatório de Gastroenterologia do HCFMUSP.

4 RESULTADOS

Fizeram parte deste estudo 86 indivíduos, sendo 22 com DC em atividade leve ou moderada, 29 com DC em remissão e 35 controles.

As descrições sociodemográficas da amostra estão resumidos na Tabela 6.

Tabela 6 - Características sociodemográficas dos pacientes com doença de Crohn e do grupo controle

	DC em atividade (I)	DC remissão (II)	Grupo Controle (III)	P1	P2	P3
Idade (anos)±DP	16,4±2,5	17,3±2,19	15,5±2,31	NS	NS	NS
Sexo (%)						
Masculino	54,5	55,2	62,8	NS	NS	NS
Feminino	45,5	44,8	37,2	NS	NS	NS
Etnia (%)						
Branca	90,9	89,6	91,3	NS	NS	NS
Não branca	9,1	10,4	8,7	NS	NS	NS

p1 = I versus II; p2 = I versus III; p3 = II versus III
NS = não significativa

Na Tabela 7 podemos observar que a idade média de início dos sintomas foi maior no grupo DC remissão, enquanto o diagnóstico foi mais tardio nos pacientes com doença em atividade. Os pacientes com DC em remissão apresentaram um maior tempo de diagnóstico da doença (média de 2,8 anos), porém, sem diferença significativa.

Os pacientes com DC em atividade apresentaram maior presença de história familiar positiva do que os pacientes em remissão e passaram por mais procedimentos cirúrgicos.

Dos pacientes com DC em atividade, três (13,6%) passaram por procedimento cirúrgico, sendo duas ressecções ileais e uma colocação de sedanhos. Dentre os pacientes em remissão, somente um colocou sedanhos.

A Tabela 7 mostra as características clínicas dos pacientes estudados.

Tabela 7 - Dados clínicos dos pacientes com doença de Crohn

	DC em atividade	DC remissão	P1
Tempo médio de duração da doença (anos)±DP	1,14±1,06	2,83±3,34	NS
Idade média do início dos sintomas (anos)±DP	14,4±3,7	14,1±3,7	NS
Idade média do diagnóstico (anos)±DP	15,6±2,38	14,5±3,66	NS
História familiar de DC(%)	16,6	6,6	*
Cirurgia prévia (%)			
- sim	13,6	3,4	*
- não	86,4	96,6	*
Manifestações extra-intestinais (%)			
- sim	40,9	44,8	NS
- não	59,1	55,2	NS

* p < 0,05; NS = não significativa

Quanto à localização da doença, a maioria dos pacientes apresentou acometimento da região ileocólica, seguida pelas localizações ileal e colônica. Em relação ao comportamento da DC, as formas inflamatória e penetrante foram as mais frequentes (Tabela 8).

Tabela 8 - Localização e comportamento da doença nos pacientes com doença de Crohn

	DC em atividade (%)	DC em remissão (%)	P1
Localização			
• L1 (ileal)	36,3	37,9	NS
• L2 (colônica)	13,6	24,1	NS
• L3 (ileocólica)	50,1	38	NS
• L4a	0	0	
• L4b	0	0	
Comportamento			
• B1: inflamatório	72,7	86,2	NS
• B2: estenosante	9,1	0	NS
• B3: penetrante	18,2	13,8	NS
• B2B3	0	0	
• p: doença perianal modificada	9,1	0	NS

Classificação de Paris 2010³

Na Tabela 9 estão listados os medicamentos em utilização pelos pacientes com DC. Todos os pacientes fizeram maior uso de azatioprina, principalmente com doença em atividade (95,4%). No momento do trabalho, nenhum dos pacientes utilizava prednisona. Antibióticos (metronidazol e ciprofloxacina) foram empregados por cerca de um terço dos pacientes com DC em atividade e metade dos pacientes com DC em remissão. Quanto ao uso de infliximabe, 23% dos pacientes com DC em atividade utilizaram-no. Nenhum paciente utilizou adalimumabe.

Tabela 9 - Distribuição dos pacientes com doença de Crohn segundo a utilização de medicamentos atuais

	DC em atividade (%)	DC em remissão (%)	p
Azatioprina			
Sim	95,4	62,1	< 0,005
Não	4,6	37,9	
Sulfassalazina			
Sim	9,1	3,5	NS
Não	91,9	96,5	
Mesalazina			
Sim	45,4	55,2	NS
Não	54,6	44,8	
Ciprofloxacina			
Sim	13,6	41	<0,005
Não	86,4	59	
Metronidazol			
Sim	18,2	6,9	NS
Não	81,8	93,1	
Infliximabe			
Sim	23,1	17,2	NS
Não	76,9	82,8	

Na Tabela 10 estão listados os medicamentos previamente utilizados pelos pacientes com DC.

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes com doença de Crohn segundo a utilização de medicamentos prévios

	DC em atividade (%)	DC em remissão (%)	p
Azatioprina			
Sim	100	86,2	NS
Não	0	13,8	
Sulfassalazina			
Sim	13,6	10,3	NS
Não	86,4	89,7	
Prednisona			
Sim	90,9	51,7	<0,005
Não	9,1	48,3	
Ciprofloxacina			
Sim	54,5	55,2	NS
Não	45,5	44,8	
Metronidazol			
Sim	45,4	37,9	NS
Não	54,6	62,1	
Infliximabe			
Sim	36,3	20,7	NS
Não	63,7	79,3	

Como demonstrado na Tabela 11, a média do escore-z de estatura/idade e de IMC/idade aumentou progressivamente nos grupo DC em atividade, DC remissão e grupo controle respectivamente, mostrando diferença significativa entre os grupos. Quando comparados individualmente, 2 (9,1%) pacientes com DC em atividade e 1 (3,4%) em remissão apresentaram baixa estatura e 7 (31,8%) pacientes com DC em atividade e 3 (10,3%) em remissão estavam desnutridos.

Observou-se um déficit mais proeminente de massa corporal magra, em relação ao compartimento de gordura corporal, nos pacientes com DC em atividade quando comparados com os outros 2 grupos.

Interessante notar que alguns pacientes apresentaram escore-z do IMC/ idade > 2 SDS, caracterizando sobrepeso em 4,2% dos adolescentes com DC. Quanto ao estágio pubertário segundo Tanner, 22,7% dos pacientes com DC em atividade e 6,9% dos pacientes em remissão apresentaram um atraso puberal, mostrando diferença significativa entre esses dois grupos. Entre os pacientes do grupo controle, nenhum mostrou atraso puberal .

Tabela 11 - Avaliação antropométrica dos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e do grupo controle

	DC em atividade (I)	DC em remissão (II)	Grupo Controle (III)	P1	P2	P3
z E/I	-0,41±0,90	-015±0,92	0,24±0,99	*	*	*
z IMC/I	-1,29±1,64	0,01±1,18	0,37±1,18	*	*	*
GC (%)BIA)	23±0,08	21±0,05	24±0,04	NS	NS	NS
MM(%) (BIA)	74±0,08	79±0,05	76±0,04	*	*	NS
Atraso Puberal (Tanner) (%)	22,7	6,9	-	*	*	NS

p1 = I versus II; p2 = I versus III; p3 = II versus III;

E/I = estatura/idade; IMC/I = IMC/idade;

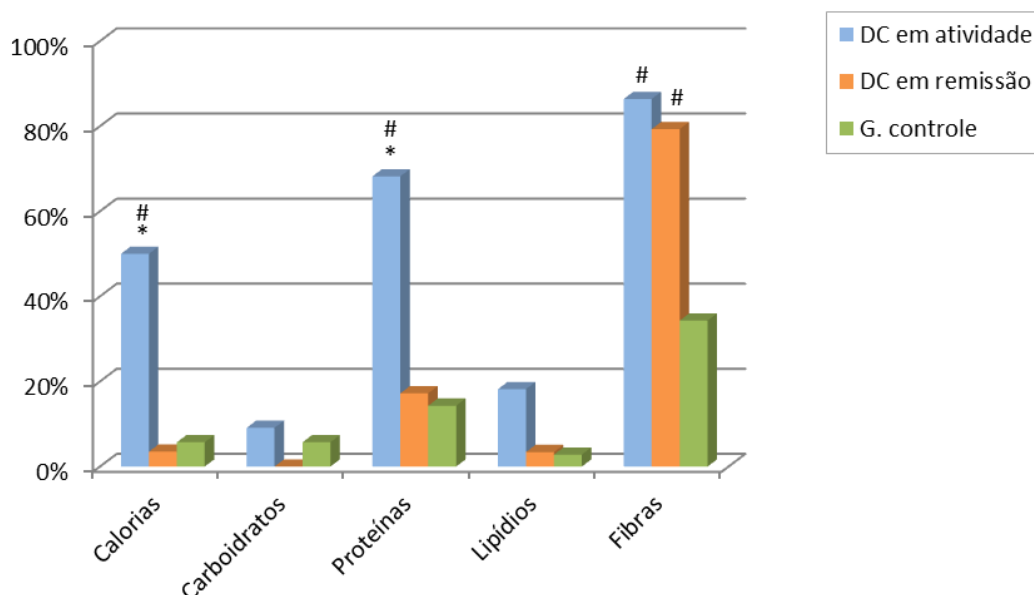
GC = gordura corporal;MM = massa muscular

* p < 0,05; NS = não significativa

O consumo de energia total foi abaixo do recomendado para 50% dos adolescentes com DC em atividade e somente 3,5% e 5,7% dos pacientes com DC em remissão e do grupo controle, respectivamente (Figura 2).

Entre os macronutrientes, obteve-se um consumo abaixo dos limites recomendados entre 9,1% dos adolescentes com DC em atividade e 5,7% do grupo controle, não demonstrando diminuição nos pacientes com DC em remissão para carboidratos. Em relação às proteínas, o consumo entre os pacientes com DC em atividade foi muito abaixo do recomendado quando comparado com os demais grupos, 68,2%, 17,2% e 14,3%, respectivamente. Quanto aos lipídios, também se observou um consumo abaixo do limite inferior da recomendação principalmente nos indivíduos com DC em atividade (18,2%).

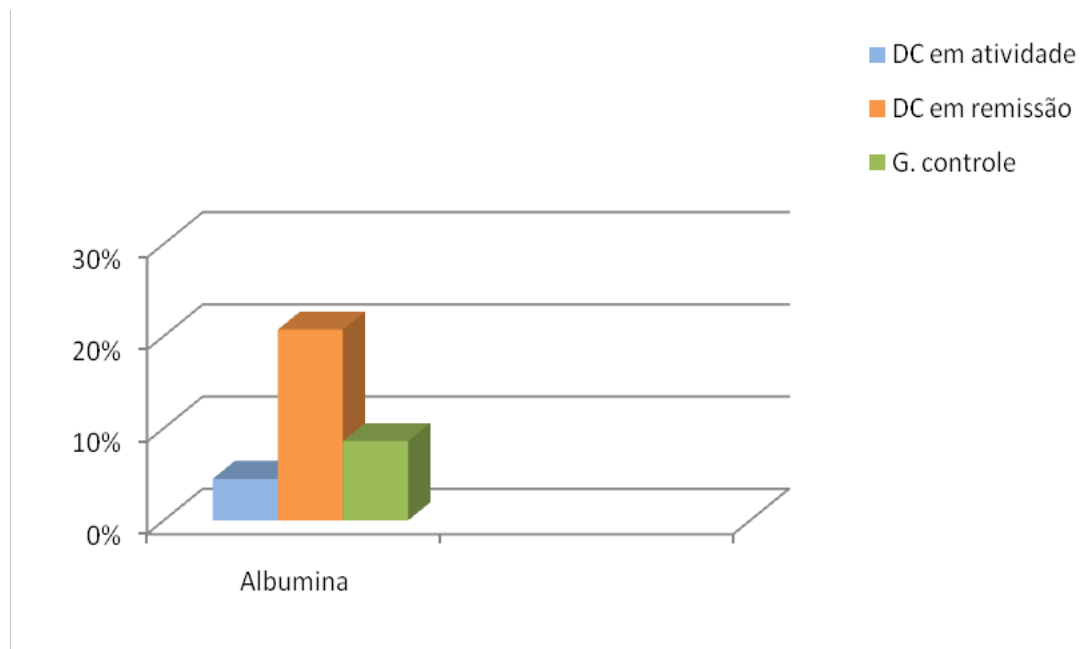
Todos os grupos apresentaram baixo consumo de fibras alimentares, principalmente os grupos de pacientes portadores de DC.



* $p < 0,05$ em relação ao grupo DC remissão # $p < 0,05$ em relação ao grupo controle

Figura 2 - Percentual de deficiência na ingestão de calorias totais, macronutrientes e fibras nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle

Como podemos ver na Figura 3, a albumina sérica, mostrou-se mais deficiente nos pacientes com DC em relação ao grupo controle. O nível sérico de albumina foi menor nos pacientes em remissão e mostrou uma tendência de associação estatística significativa ($p < 0,1$) neste grupo em relação aos outros 2 grupos.

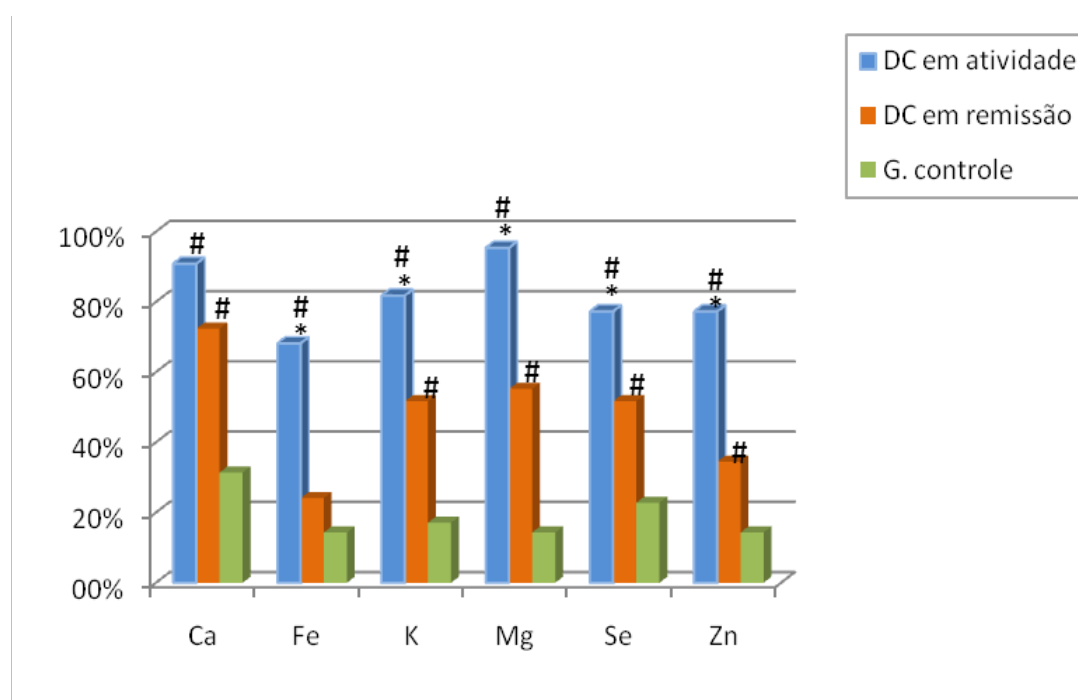


* $p < 0,05$ em relação ao grupo DC remissão # $p < 0,05$ em relação ao grupo controle

Figura 3 - Percentual de deficiência sérica de albumina nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle

A Figura 4 mostra a porcentagem de indivíduos com ingestão de minerais abaixo do recomendado. Todos os minerais avaliados no diário alimentar estavam deficientes.

Nos dados referentes ao cálcio, ferro, potássio, magnésio, selênio e zinco dietéticos o grupo DC atividade apresentou menor consumo, seguido pelo grupo DC remissão e grupo controle, respectivamente. Todos apresentaram diferença estatística significativa ($p < 0,05$).



* $p < 0,05$ em relação ao grupo DC remissão # $p < 0,05$ em relação ao grupo controle

Figura 4 - Percentual de deficiência na ingestão de minerais nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle

Como podemos observar na Figura 5, nenhum dos três grupos apresentou deficiência de cálcio e magnésio séricos, apesar da baixa ingestão vista na figura anterior.

O mineral estudado mais comumente encontrado com deficiência sérica foi o ferro ($p < 0,05$), e, diferentemente dos outros minerais, o grupo DC remissão mostrou-se mais deficiente que o grupo DC em atividade leve-moderada.

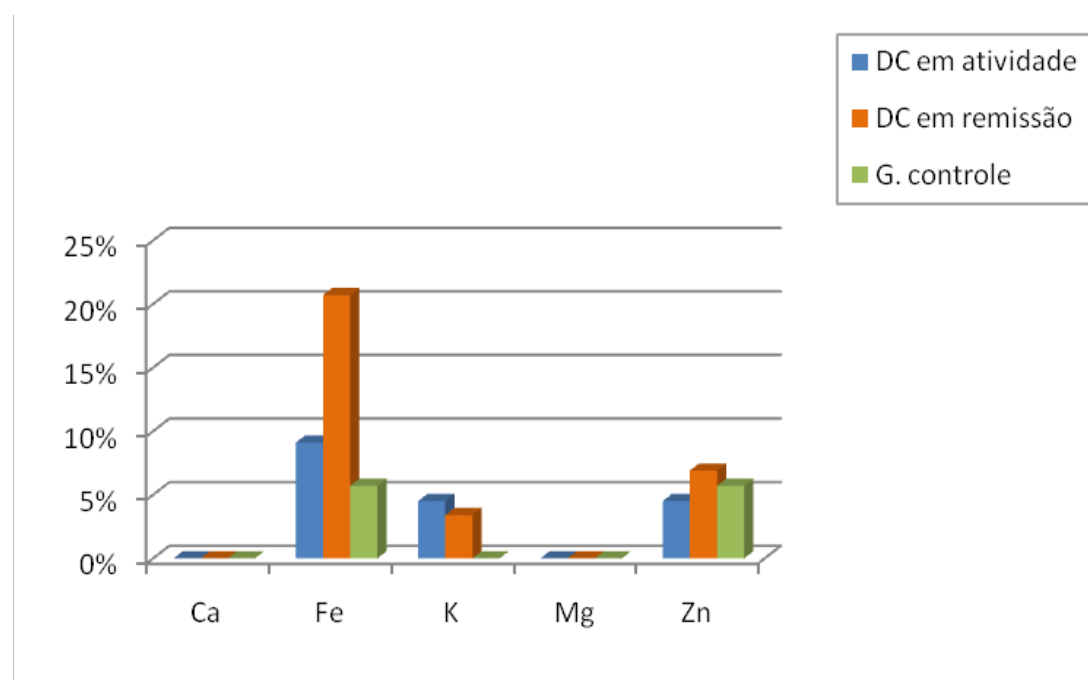
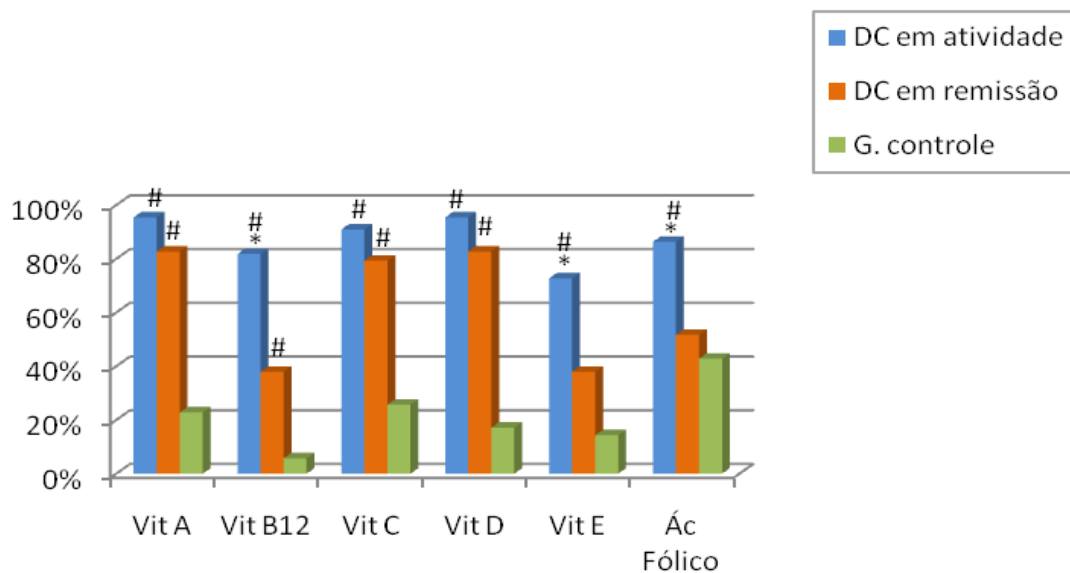


Figura 5 - Percentual de deficiência sérica de minerais nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle

Em relação às vitaminas, a Figura 6 nos mostra que o grupo DC em atividade apresentou consumo abaixo do recomendado em todas as vitaminas em, pelo menos, 75% de seus adolescentes.

Em todos estes nutrientes, os indivíduos com DC (em atividade seguida pela remissão) tiveram um menor consumo quando comparados ao grupo controle, havendo associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$).



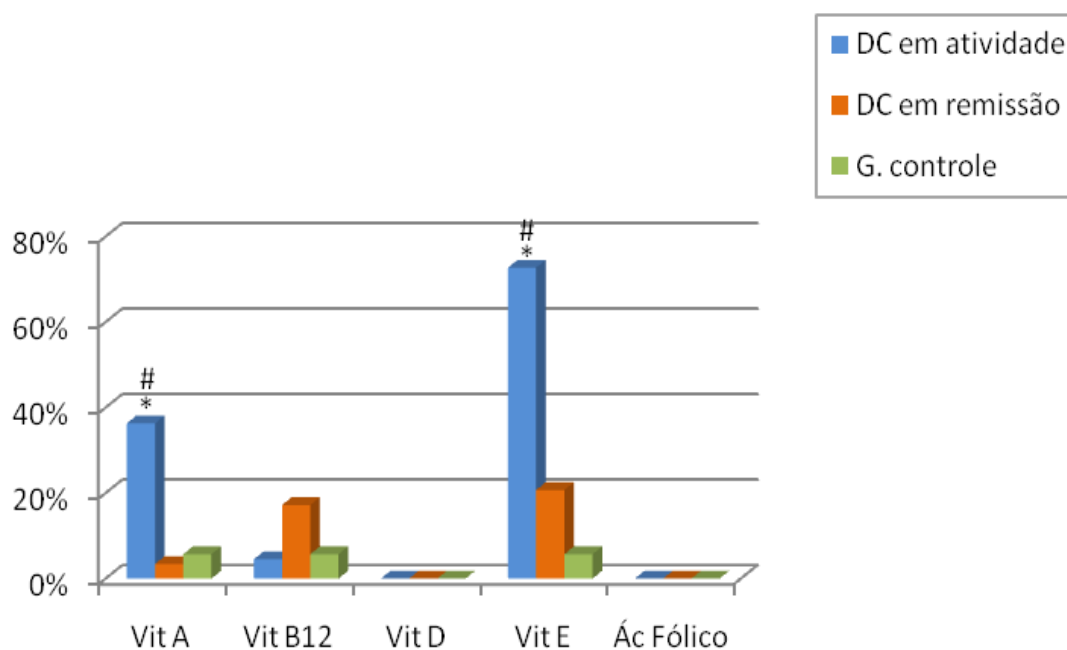
* $p < 0,05$ em relação ao grupo DC remissão # $p < 0,05$ em relação ao grupo controle

Figura 6 - Percentual de deficiência na ingestão de vitaminas nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle

Quando dosados no sangue, a vitamina D e o ácido fólico não se mostraram deficientes em nenhum dos grupos.

O grupo DC em atividade apresentou menores valores de vitaminas A e E em relação aos outros dois grupos ($p < 0,05$).

Em contrapartida, entre os grupos, o grupo DC remissão foi o de maior deficiência de vitamina B12, porém, não houve associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$).



* $p < 0,05$ em relação ao grupo DC remissão # $p < 0,05$ em relação ao grupo controle

Figura 7 - Deficiência sérica de vitaminas nos pacientes com DC em atividade, DC em remissão e grupo controle

5 DISCUSSÃO

Os dados já existentes na literatura nacional e internacional sobre o estado nutricional de pacientes adolescentes com DC são escassos e setoriais, abordando isoladamente ou o crescimento ou a deficiência de uma ou mais vitaminas e minerais, dificultando uma análise global do estado nutricional do adolescente portador de DC. Entretanto, a maioria dos estudos mostraram concordância da presença e da importância da má-nutrição entre os adolescentes com DC.

Existem várias dificuldades na comparação entre os dados encontrados neste estudo e os da literatura, entre elas a variabilidade do tempo de evolução da doença, a localização, a gravidade e o tratamento utilizado.

Em vários parâmetros avaliados, os pacientes diferiram do grupo controle, mesmo estes sendo seus parentes de primeiro grau, a mesma faixa etária e a mesma realidade social. Os adolescentes do grupo com doença em atividade (leve e moderada) também mostraram, em quase todos os dados analisados, pior estado nutricional do que o grupo com doença em remissão.

Neste estudo, pudemos observar que houve uma associação significativa de diminuição de IMC e estatura para a idade dos pacientes com DC quando comparados com o grupo controle, concordando com o estudo de Burnham et al¹², realizado com 104 crianças e adultos jovens com DC, avaliados, em média, 4 anos após o diagnóstico, como neste estudo.

Em um trabalho que acompanhou pacientes nesta mesma faixa etária durante 15 anos, Ferguson et al⁸⁷ relataram que, apesar de aproximadamente metade dos adolescentes com DC apresentarem déficit de estatura, a maior parte deles atingiu a estatura normal na idade adulta. No estudo em discussão, aproximadamente 10% dos pacientes com DC em atividade e 3% dos pacientes com DC em remissão apresentaram baixa estatura no momento do estudo.

Em outro estudo de Burnham et al⁶⁶ que avaliou os compartimentos corporais, massa magra e gordura, os resultados obtidos também foram semelhantes aos encontrados neste estudo, principalmente em relação à massa magra, com resultado significativamente menor nos indivíduos com DC do que no grupo controle, entretanto, a gordura e a albumina foram preservadas, achado consistente com a denominada caquexia inflamatória⁶⁶.

Em estudo transversal, Thayu et al⁷⁸, como no presente estudo, encontraram em uma amostra de 78 crianças e adolescentes com DC, alterações significativas no crescimento, desenvolvimento pubertário e composição corporal, especialmente com a diminuição de massa magra, no momento do diagnóstico, em relação ao grupo controle, não encontrando diferença entre os sexos. O déficit de massa magra persistiu durante a evolução dos pacientes.

No atual estudo, identificamos pacientes com diagnóstico de sobrepeso. Este achado também foi encontrado por outros autores⁶⁴, que alertaram que este resultado, na época da admissão do paciente, não deve ser utilizado como critério de exclusão da possibilidade diagnóstica da DC.

O atraso puberal foi observado, no presente estudo, em 22,7% dos pacientes com DC em atividade e 6,9% dos pacientes com DC em remissão. Thayu et al⁷⁸ também obtiveram atraso puberal em 12% dos pacientes com DC em comparação ao grupo controle. Uma hipótese sugerida para este achado seria o comprometimento do estado nutricional não corrigido.

No estudo em discussão, 50% dos adolescentes com DC em atividade e somente 3,5% e 5,7% dos pacientes com DC em remissão e do grupo controle, respectivamente, apresentaram ingestão calórica abaixo do recomendado. Segundo Thomas et al¹⁰⁴, durante a exacerbação da doença, o consumo calórico pode diminuir 20% do recomendado, com o déficit de energia podendo chegar a 400 Kcal por dia.

O gasto energético basal (GEB) de adolescentes com DC não é diferente daqueles saudáveis; o aparente aumento no GEB é resultante da diminuição na massa magra¹⁰⁴.

Aghdassi et al⁹⁹, em estudo realizado avaliando a ingestão alimentar de adultos canadenses com DC não encontraram diminuição no consumo de carboidratos e lipídeos na grande maioria dos pacientes com DC. Em relação às proteínas, 18,7% dos indivíduos consumiram níveis abaixo do recomendado. Em contraste, no presente estudo, foi detectada uma proporção significativamente maior de baixa ingestão de proteínas (68,2%) dos pacientes com DC em atividade e níveis semelhantes nos pacientes (17,2%) com DC em remissão. Houve concordância em relação ao baixo consumo de fibras tanto no estudo de Aghdassi et al⁹⁹ como no estudo em discussão, pois ambos apresentaram aproximadamente 85% dos pacientes

com DC em atividade com baixa ingestão de fibras, correspondente ao dobro do déficit do grupo controle.

Estes mesmos autores mostraram que a média de ingestão de todos os micronutrientes, exceto a vitamina B12, estavam abaixo da recomendação da DRI. Da mesma forma, o estudo em discussão mostra que todos os micronutrientes apresentaram grande prevalência de deficiência no consumo alimentar dos adolescentes com DC quando comparados com o grupo controle. Os indivíduos com doença ativa mostraram menor consumo de todos os micronutrientes quando comparado aos pacientes com doença em remissão, provavelmente relacionado a diminuição da ingestão global dos alimentos devido à presença dos sintomas gastrointestinais, como diarreia, dor e desconforto abdominal.

De acordo com Green et al¹¹², as deficiências na ingestão alimentar são devidas às grandes mudanças dos hábitos alimentares que ocorrem após o diagnóstico da doença de Crohn. Este estudo observou mudanças qualitativas nos hábitos alimentares dos pacientes pediátricos com DC, os quais evitavam principalmente leites e derivados e alimentos vegetais, devido ao alto teor de fibras, principalmente pelo medo de desencadear a crise da doença.

Aproximadamente 30% dos pacientes com DC em nosso estudo apresentou deficiência sérica de ferro, o que coincide com pelo menos outros dois estudos^{113,114}. O fato que nos surpreendeu foi a maior prevalência de déficit de ferro nos pacientes em remissão. Uma possível

explicação seria que muitos pacientes com DC em atividade recebiam suplemento de ferro, corrigindo assim um possível déficit de ferro.

Este estudo não mostrou deficiência de folato sérico em nenhum dos três grupos analisados, provavelmente pelo extenso uso de suplemento de ácido fólico de rotina. Já a vitamina B12 apresentou menor valor no grupo DC remissão, denotando que apesar da remissão da doença, a mucosa ileal continuava inflamada, sendo detectado que apenas 6,9% destes pacientes haviam recebido vitamina B12 intramuscular. Outros estudos encontraram grande variabilidade nas dosagens das vitaminas B12 e folato séricos em pacientes com DC (0 a 81%)¹¹⁵. Estas deficiências podem ser resultantes de necessidade aumentada, ingestão alimentar diminuída, absorção comprometida ou o uso de agentes terapêuticos, principalmente compostos de sulfassalazina¹¹⁶.

Em nosso estudo, as vitaminas A e E apresentaram maior deficiência sérica, principalmente nos pacientes com DC em atividade ($p < 0,05$). Este dado corrobora com estudo de Bousvaros et al⁹⁵ que relacionaram a deficiência destas vitaminas com a atividade da doença. Hoffenberg et al⁹⁶ também encontraram alterações nos níveis plasmáticos de vitaminas antioxidantes nos pacientes com DC em relação aos adolescentes com CU e grupo controle. A deficiência encontrada pode ser devida à má absorção, baixa ingestão ou diretamente relacionada à DC. Independentemente da etiologia, a diminuição nas concentrações destas vitaminas circulantes sugerem um desequilíbrio nas defesas antioxidantes nos pacientes pediátricos com DC.

Outros déficits de micronutrientes encontrados em pacientes adultos com DC recém diagnosticados foram: magnésio, zinco e cobre^{75,89,92,93}. Em nosso estudo, não foi detectada deficiência de magnésio em nenhum adolescente, no entanto, foi observada deficiência de zinco em todos os grupos avaliados, de forma não significativa, embora com menor tendência no grupo remissão; e finalmente, o cobre teve maior déficit nos pacientes com DC quando comparados com o controle, mas sem significância estatística.

6 CONCLUSÃO

Podemos concluir que os grupos de adolescentes com DC avaliados no presente estudo, tanto em atividade como em remissão, apresentaram comprometimento do estado nutricional significativo em relação ao grupo controle, na maioria dos parâmetros avaliados, devendo-se estender o acompanhamento nutricional global a todos os pacientes adolescentes portadores de DC.

7 ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
 DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
 CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação Clínico-Laboratorial do Estado Nutricional de Adolescentes Portadores de Doença de Crohn.
2. PESQUISADOR: Camila Ortiz Prospero Cavalcante Costa
 CARGO/FUNÇÃO: Nutricionista INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 11983
 UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Gastroenterologia Clínica
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
 SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : aproximadamente 2 anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa: A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma doença crônica que acomete todo o aparelho digestivo causando dor, diarreia e sangramento, e pode ainda provocar desnutrição e déficit de crescimento em pacientes adolescentes. Esses pacientes podem ainda ter várias deficiências de vitaminas e minerais. A causa da DII não é bem conhecida, mas sabe-se que é mais comum em pessoas que tenham algum familiar de primeiro grau com a mesma doença. Sabe-se que vários fatores influenciam o aparecimento da doença de Crohn, sendo um deles a predisposição genética (herança genética, passada de pai para filho através dos genes, que têm todas as informações sobre as características de cada pessoa). Existem várias alterações genéticas em estudo que podem ser responsáveis pelo aparecimento da doença de Crohn em algumas pessoas e que podem ser herdadas de acordo com a etnia (raça). Temos como objetivo avaliar possíveis distúrbios nutricionais e tentar correlacionar com a presença ou não de alterações nos genes relacionados com a Doença Inflamatória Intestinal na população brasileira comparando com as pessoas normais da população.
2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Você preencherá um questionário de consumo alimentar para avaliar se este está adequado. Serão medidos peso, estatura e pregas cutâneas para avaliar antropometricamente o seu estado nutricional. Será realizado um raio-x de punho para verificar a sua idade óssea. Será feita coleta de sangue para avaliar os macro e micronutrientes e para a pesquisa das alterações genéticas. Esses resultados e as informações obtidas serão utilizados sem identificação e somente para o atual estudo.
3. desconfortos e riscos esperados: os riscos são apenas aqueles da coleta de sangue – dor no local da picada e pequeno hematoma (mancha roxa).
4. benefícios que poderão ser obtidos :Os benefícios principais que poderão ser obtidos pelo paciente são a correção de qualquer distúrbio do estado nutricional e dos macro e micronutrientes.
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Correção de erros nutricionais com reposição de macro e micronutrientes.

V - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas: Você poderá ter acesso a qualquer momento de informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa e tirar qualquer outra dúvida que possa ter.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência: A qualquer momento você terá liberdade de retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do tratamento.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade: Todas as informações fornecidas pelo participante da pesquisa serão mantidas em completo sigilo, como também os seus exames laboratoriais.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa: Independentemente de sua participação na pesquisa você sempre terá direito ao atendimento médico no HCFMUSP.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa: Não está prevista qualquer indenização adicional por danos à sua saúde, decorrentes desta pesquisa, sabendo também que essa pesquisa não envolve maiores riscos.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Qualquer dúvida ou intercorrência entrar em contato com a nutricionista Camila Ortiz Prospero Cavalcante Costa no endereço Rua Aureliano Coutinho, 338 ap 61, tels 3337-0122 ou 9596-9610. E.mail: caprospero@gmail.com

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo,

de

de 2009

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

Anexo B. Classificação de Paris

Classificação de Paris	
Idade do diagnóstico	A1a: 0 - <10a A1b:10 - <17a A2: 17 - 40a A3: >40a
Localização	L1: distal 1/3 do íleo±doença cecal limitada L2:colônica L3: ileocolônica L4a:doença proximal superior ao ligamento de Treitz L4b: doença distal superior ao ligamento de Treitz e proximal a distal1/3 do íleo
Comportamento	B1: não estenosante-não penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: estenosante e penetrante, concomitantes ou em diferentes períodos p:doença perianal modificada
Crescimento	G ₀ : sem evidência de prejuízo no crescimento G ₁ : crescimento prejudicado

Anexo C: Índice de atividade da doença de Crohn pediátrica (PCDAI)

		Valor	Subtotal
Dor abdominal	Sem dor	0	
	Leve, não interfere nas atividades diárias	5	
	Moderada/grave, interfere nas atividades diárias	10	
Evacuações/dia	0-1 líquida, sem sangue	0	
	<2 semi-formadas + pouco sangue ou 2-5 liq.	5	
	>6 liq com sangue ou diarreia noturna	10	
Estado geral	Bom, sem limitações das atividades	0	
	Regular, alguma dificuldade nas atividades	5	
	Péssimo, frequente limitação das atividades	10	
Peso	Ganho ou manutenção de peso	0	
	Perda de peso <10%	5	
	Perda de peso > 10%	10	
Estatura (no diagnóstico)	<1 decréscimo a partir do percentil anterior	0	
	<1 a <2 decréscimo de percentil anterior	5	
	Diminuição ≥ 2 canais de percentil anterior	10	
Velocidade de crescimento	<-1 desvio padrão	0	
	-1 a <-2 desvio padrão	5	
	≥ -2 desvio padrão	10	
Abdomen	Sem massa	0	
	Massa sem contornos definidos	5	
	Massa com contornos definidos	10	
Doença peri-retal	Nenhum	0	
	1 fístula indolente, pouca drenagem, não sensíveis	5	
	Fístula ativa, drenagem, sensibilidade ou abscesso	10	
Extraintestinal	Nenhuma	0	
	1 manifestação	5	
	2 ou mais manifestações	10	
Laboratório			
Hematócrito (%)	M / F 6-10 anos: ≥ 33	0	
	M 11-14 anos: ≥ 35		
	11-19 anos F: ≥ 34		
M: masculino	M 15-19 anos: ≥ 37	2,5	
	M / F 6-10 anos: 28-32		
	M 11-14 anos: 30-34		
F: feminino	F 11-19 anos: 29-33	5	
	M 15-19 anos: 32-36		
	M / F 6-10 anos: <28		
	M 11-14 anos: <30		
	F 11-19 anos: <29		
	M 15-19 anos: <32		
ESR	<20	0	
	20-50	2,5	
	> 50	5	
Albumina	≥ 35	0	
	31-34	5	
	≤ 30	10	

Classificação:

0-10: doença em remissão

10-30: doença leve

>30: moderada a grave

Anexo D: Perfil dos pacientes

PACIENTES COM DC EM REMISSÃO

Paciente	Idade	Sexo	Localização	Comportamento	Pcdai Atual	Ativ. Progressiva	Cirurgias	Idade inicio dos sintomas (anos)	Idade do diagnóstico (anos)	Tempo de duração da doença	z-escore estat/id	z-escore IMC/id	TANNER
AMC	18,6	F	Ileal	inflamatório	<10	leve	N	15	15	3,6	-2,07	-1,17	M5P5
AR	18,8	M	Ileal	estenosante	<10	moderada	N	10	11	7,7	0,36	-1,13	P4G4
CC	18,9	M	Ileal	inflamatório	<10	leve	N	6,33	6,58	12,3	0,2	-1,21	P5G5
GMR	18	F	Colônica	inflamatório	<10	grave	N	16,58	16,58	1,4	-0,77	-0,83	P3M4
JR	15,3	F	Ileal	inflamatório	<10	moderada	N	11,08	11,25	4	-0,28	0,81	P4G2
KCS	18,9	M	ileocolônica	inflamatório	<10	leve	N	18,5	18,5	0,4	0,61	1,7	P4M4
LLF	18,7	F	ileocolônica	inflamatório	<10	leve	N	17,16	17,16	1,6	-1,4	-0,94	M4P4
MDFS	17,4	F	Colônica	inflamatório	<10	moderada	N	16,42	16,58	0,9	0,48	-0,71	P5G5
MEV	18,9	F	Íleal	estenosante	<10	leve	N	16,42	16,75	2,1	0,14	-0,74	P3G3
NBD	18,2	F	Colônica	inflamatório	<10	grave	N	4,66	5	13,2	-1,09	-0,62	P4M3
PPCMS	16,3	M	ileocolônica	inflamatório	<10	grave	N	8,75	8,83	7,7	1,21	2,15	P3M4
RJG	18,9	M	ileal	fistulizante	<10	leve	N	16,5	18,08	0,8	-1,8	-0,48	P5M5
R L C	18,8	M	ileal	inflamatório	<10	leve	N	18,08	18,66	0,1	-1,7	0,99	P4G4
VO	18,9	M	colônica	inflamatório	<10	leve	N	18	18,33	0,6	-0,86	-0,15	P5G5
MVCM	16,6	M	ileal	fistulizante	<10	leve	N	15,5	15,66	1	-0,42	0,62	P3G3
FVR	18,7	M	ileocolônica	inflamatório	<10	leve	N	12,16	16	2,7	0,78	-0,44	P3G4
CHNV	18,7	M	ileocolônica	inflamatório	<10	leve	N	14,08	14,25	4,5	-0,74	1,47	P5G5
MOG	12,4	F	ileocolônica	inflamatório	<10	moderada	sedanhos	9,42	9,58	3	1,19	-1,63	P4G4
DCC	18,7	F	colônica	inflamatório	<10	leve	N	17,75	18	0,7	-0,02	-0,63	P4G5
GCS	17,6	M	íleocolônica	inflamatório	<10	leve	N	14,66	14,91	2,6	-0,37	-1,48	P2M1
JRD	18,5	M	ileal	inflamatório	<10	leve	N	17,08	17,41	1,1	0,35	2,37	P4G4
ICPAA	16,3	F	colônica	inflamatório	<10	leve	N	14	14,25	2	0,8	-0,19	P5G5
GAP	12,9	M	ileocolônica	inflamatório	<10	leve	N	10,33	12,5	0,4	-1,19	1,48	M3G4
RP	18,7	M	ileal	inflamatório	<10	leve	N	17,5	18	0,7	0,07	2,08	M1G1
MM	18,9	M	colônica	inflamatório	<10	moderada	N	16,16	16,41	2,5	0,9	0,32	P4G5
RF	16,2	F	ileal	fistulizante	<10	moderada	N	13,16	13,25	3	0,38	-0,59	M1G1
TZ	16,2	F	íleocolônica	fistulizante	<10	leve	N	14	14,5	1,7	-0,26	-1,26	P4G5
LAP	18,6	F	íleocolônica	fistulizante	<10	leve	N	17,33	17,33	1,3	0,86	0,36	M5P5
PHBG	12,5	M	ileocolônica	estenosante	<10	leve	N	11,75	11,83	0,7	0,34	0,1	G2P1

PACIENTES EM ATIVIDADE

Paciente	Idade	Sexo	Localização	Comportamento	Pcdai Atual	Ativ. Progressiva	Cirurgias	Idade inicio dos sintomas (anos)	Idade do diagnóstico (anos)	Tempo de duração da doença	z-escore estat/id	z-escore IMC/id	TANNER
BC	18,1	F	ileocolônica	inflamatória	15(L)	leve	N	17,66	17,83	0,3	-0,48	0,06	M5G5
DFT	12,2	M	ileocolônica	inflamatória	35(M)	moderada	N	10	10,2	2	-2,1	-3,2	P5G5
ERS	17,1	F	colônica	inflamatória	38(M)	grave	N	15,25	15,5	1,6	-1,18	-1,06	P5M5
EFRS	15,3	M	ileal	fistulizante	22(L)	moderada	N	14,16	14,25	1	-1,64	1,05	P2G1
JDS	18,2	F	colônica	inflamatória	18(L)	moderada	N	17,33	17,5	0,7	-0,47	-1,15	P5M5
MR	18,9	M	ileocolônica	inflamatória	23(L)	moderada	N	13	13,33	5,6	-1,85	0,04	P5G4
MAV	12,2	M	ileal	fistulizante	33(M)	grave	sedanhos	10,4	11,3	0,9	-0,59	0,94	P5M5
MO	16,5	F	ileocolônica	inflamatória	36(M)	grave	N	16,16	16,25	0,3	-0,05	0,02	P3M4
YN	17,6	M	ileal	inflamatória	23(L)	moderada	N	16,16	16,41	1,2	-0,68	-1,69	P5M5
VMM	14,9	F	ileocolônica	fistulizante	38(M)	moderada	N	14,16	14,66	0,3	0,91	0,18	P5M5
YBC	17,9	M	ileal	estenossante	34(M)	grave	ressecção do íleo	17,58	17,75	0,1	0,39	-2,13	M4G4
MON	18,8	M	ileal	inflamatória	38(M)	moderada	N	16,25	16,33	2,5	-0,33	-4,28	P5G4
FAR	18,7	M	colônica	inflamatória	26(L)	moderada	N	12,25	13,08	5,6	1,03	1,24	P5M5
VAG	15,9	F	ileocolônica	inflamatória	22(L)	leve	N	15,33	15,66	0,2	-1,5	-2,31	P5G4
MG	14,7	F	ileocolônica	fistulizante	25(L)	moderada	N	4	14,25	0,5	0,52	-1,25	M1G2
EM	18,5	F	ileal	inflamatória	39(M)	grave	N	8	18,5	0	-0,32	-3,8	P3G3
RR	17,8	M	ileal	estenossante	42(M)	grave	ressecção do íleo	17,58	17,75	0	0,1	-2,25	M1G2
LJ	12,3	F	ileocolônica	inflamatória	33(M)	moderada	N	10,08	10,25	2	-2,33	-1,09	P3G4
FRSN	18,9	M	ileocolônica	inflamatória	36(M)	grave	N	18,66	18,91	0	-0,21	-0,99	G5P4
GSP	15,7	M	ileocolônica	inflamatória	25(L)	moderada	N	15,5	15,66	0	0,39	-2,13	M4G4
MRJ	18,7	M	ileal	inflamatória	19(M)	leve	N	17,58	17,75	1	0,78	-0,44	P3G4
LBF	14	F	ileocolônica	inflamatória	22(L)	moderada	N	12,16	12,6	1,4	-0,33	-4,28	P5G4

8 REFERÊNCIAS

1. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis – The Porto Criteria. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2005; 41:1-7.
2. Sands BE. Crohn's disease. In: Feldman: Sleisenger & Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver Disease: pathophysiology, diagnosis and management*. 7th ed. Philadelphia: Saunders 2002.p.2005-38.
3. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2010,1-8.
4. NASPGHAN/CCFA Working Group. Differentiation Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:653-674.
5. Mamula P, Markowitz J, Baldassano RN. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. New York: Springer, 2008.
6. Rodrigues M, Barbieri D. First Brazilian National Inquire about Inflammatory Bowel Disease in children and adolescents: Paulista Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Medimond International Proceedings*. Paris (France) 2004:3-7, 577-584.

7. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric Inflammatory Bowel Disease : Highlighting Pediatric Differences in IBD. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38:611-628.
8. Barret JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genoma-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955-62.
9. Kugathasan S, Baldassaro RN, Bradfield JP, et al. Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2008;40:1211-5.
10. Thomas GA, Rhodes J, Green JT. Inflammatory Bowel Disease and smoking. *Am J Gastroenterol* 1999; 93:144-9.
11. Bunn SK, Bisset WM, Main MJC, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:171-7.
12. Bunn SK, Bisset WM, Main MJC, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a non-invasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:14-22.
13. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 803-13.
14. Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:450-5.

15. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in pediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis* 2004;36:467–70.
16. Walker TR, Land ML, Kartashov A, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:414–22.
17. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(3): 247–55.
18. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(5):756–9.
19. Mashako MN, Cezard JP, Navarro J, et al. Crohn's disease lesions in the upper gastrointestinal tract: correlation between clinical, radiological, endoscopic, and histological features in adolescents and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 442–6.
20. Abdullah BA, Gupta SK, Croffie JM, et al. The role of esophagogastroduodenoscopy in the initial evaluation of childhood inflammatory bowel disease: a 7-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:636–40.
21. Sharif F, McDermott M, Dillon M, et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1415–20.

-
22. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, et al. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *JPGN* 2004; 39:257–61.
 23. Laghi A, Borrelli O, Paolantonio P, et al. Contrast enhanced magnetic resonance imaging of the terminal ileum in children with Crohn's disease. *Gut* 2003; 52:393–7.
 24. Darbari A, Sena L, Argani P, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging: a useful radiological tool in diagnosing pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:67–72.
 25. Essary B, Kim J, Anupindi S, Katz JA, Nimkin K. Pelvic MRI in children with Crohn disease and suspected perianal involvement. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 201–8.
 26. Gaca AM, Jaffe TA, Delaney S, et al. Radiation doses from small-bowel follow-through and abdomen/pelvis MDCT in pediatric Crohn disease. *Pediatr Radiol* 2008;38:285-91.
 27. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsuleendoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005;54:1721–7.
 28. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:954–64.
 29. Thomson M, Fritscher-Ravens A, Mylonaki M, et al. Wireless capsule endoscopy in children: a study to assess diagnostic yield in small bowel disease in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:192–7.

30. Boureille A, Ignjatovic A, Aabaken L, et al, Organisation Mondiale d'Endoscopie Digestif (OMED), European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Role of small bowel endoscopy in the management of patients with IBD: an international OMEDECCO Consensus. *Endoscopy* 2009;41:618–37.
31. Anato B, Bishop J, Shawis R, Thomson M. Clinical application and diagnostic yield of wireless capsule endoscopy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech, Part A* 2007;17:364–70.
32. Fritscher-Ravens A, Scherbakov P, Bufler P et al. The Feasibility of wireless capsule endoscopy in detecting small intestinal pathology in children under the age of 8 years Multicenter European Study. *Gut* 2009 Nov;58(11):1467–72.
33. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serologic classification on inflammatory bowel disease :report of Working Paty of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterol. *Can J Gastroenterol* 2005;19(suppl A):5-36.
34. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(4):439-47.
35. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, Bruijine J, Uusoue K, et al. Development, validation and evaluation of pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterol* 2007; 133:423-32.
36. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681–91.

-
37. Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:373–80.
 38. Stephens M, Batres LA, Ng D, Baldassano R. Growth failure in the child with inflammatory bowel disease. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12:253–62.
 39. Biancone L, Michetti P, Travis S et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohn Colitis* 2008, 2:67-84.
 40. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 63-101.
 41. Askling J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet* 1999; 354:1179.
 42. Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1439–47.
 43. Urne FU, Paerregaard A. Chronic inflammatory bowel disease in children. An epidemiological study from eastern Denmark 1998– 2000 [in Danish]. *Ugeskr Laeger* 2002;164:5810–4.
 44. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, et al. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990– 2001. *Gut* 2003;52:1432–4.

45. Phavichitr N, Cameron DJ, Catto-Smith AG. Increasing incidence of Crohn's disease in Victorian children. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:329–32.
46. Kolek A, Janout V, Tichy M, Grepel M. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:362–3.
47. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525–31.
48. Van Limbergen J, Russel RK, Drummond HE et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135:1114–22.
49. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106–13.
50. Sagiv-Friedgut, K; Karban, A; Weiss, B; Shaoul, R; Shamir, R; Bujanover, Y; Reif, S; Boaz, M; Shani, I; Levine, A; Leshinsky-Silver, E. Early-onset Crohn Disease Is Associated With Male Sex and a Polymorphism in the IL-6 Promoter. *JPGN* 2010, 50(1): 22–26.
51. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993;105:681–91.
52. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995–1000.

-
53. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et al. Guidelines for management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:839–49.
 54. Seidman E, LeLeiko N, Ament A et al. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *JPGN* 1991;12:424-438.
 55. Ballinger AB, Camacho-Hubner C, Croft NM. Growth failure and intestinal inflammation. *Q J Med* 2001;94:121-125.
 56. Mack DR, Langton C, Markowitz J et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007; 119(6):1113–9.
 57. Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, Targan SR, Seidman EG. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:758-65.
 58. Rodrigues M, Sipahi AM, Damião AO, Bueno C, Neufeld CB, Pinto EA et al. Multicentric study of serologic testing in inflammatory bowel disease in children and adolescents in Brazil. *JPGN* 2006;43(4):E54.
 59. Gupta SK, Fitzgerald JF, Croft JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR. Comparison of serologic markers of inflammatory bowel disease with clinical diagnosis in children. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10: 240-4.
 60. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;95:1523-27.

-
61. Kleinman RE, Baldassano E, Robert N, Caplan M, Griffiths AM, Heyman MB, Issenman RM, Lake AM. Nutrition support for pediatric patients with inflammatory bowel disease: a clinical report of the North America Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2004; 39(1):15-27.
 62. Wiskin AE, Wooton SA, Beattie RM. Nutrition Issues in Pediatric Crohn's Disease. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 214-222.
 63. Razack R, Seidner DL. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:400-5.
 64. Kugathasan S, Nebel J, Skelton JA et al. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. *J Pediatr* 2007;151:523-7.
 65. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *JPGN* 2003;37:609-13.
 66. Burnham JM, Shults J, Semeao E et al. Body-composition alterations consistent with cachexia in children and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:413-20.
 67. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1556-62.
 68. Paerregaard A, Uldall UF. Anthropometry at the time of diagnosis in Danish children with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr* 2005;94:1682-3.

-
69. Sousa GC, Cravo M, Costa AR 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* 2007;102:2551-6.
 70. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child* 2006;91:612-7.
 71. Reilly JJ. Diagnostic accuracy of the BMI for age in paediatrics. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:595-7.
 72. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995;73:25-9.
 73. Capristo E, Mingrone G, Addolorato G, Greco AV, Gasbarrini G. Metabolic features of inflammatory bowel disease in a remission phase of the disease activity. *J Intern Med* 1998;243:339-47.
 74. Ma K, Mallidis C, Bhasin S et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E363-E371.
 75. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in patients with long-standing Crohn disease currently in remission. *Am J Clin Nutr* 1998;67:919-26.
 76. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42:188-94.
 77. Sentongo TA, Semeao EJ, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Growth, body composition, and nutritional status in children and adolescents with Crohn's disease. *JPGN* 2000;31:33-40.

-
78. Thayu M, Shults J, Burnham JM, Zemel BS, Baldassano RN, Leonard MB. Gender differences in body composition deficits at diagnosis in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1121-8.
 79. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42:188-94.
 80. Kanoff ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988;95:1523-7.
 81. Markowitz J, Daum F. Growth impairment in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:319-26.
 82. Hildebrand H, Karlberg J, Kristiansson B. Longitudinal growth in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *JPGN* 1994; 18:165-73.
 83. Alemzadeh N, Rekers-Mombarg L, Mearin ML, Wit JM, Lamers CBHW, Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2002; 51:26-9.
 84. Shamir R, Phillip M, Levine A. Growth Retardation in Pediatric Crohn's Disease: Pathogenesis and Interventions. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(5):620-8.
 85. Hyams JS, Carey DE. Corticosteroids and growth. *J Pediatr* 1988; 113:249-54.
 86. [WHO] World Health Organization. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva; 1995.

87. Ferguson A, Sedgwick DM. Juvenile onset inflammatory bowel disease: height and body mass index in adult life. *BMJ* 1994;308:1259-63.
88. Levy E, Rizwan Y, Thibault L et al. Altered lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:807-15.
89. Wenland BE, Aghdassi E, Tam C et al. Lipid peroxidation and plasma antioxidant micronutrients in Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2001;74:259-64.
90. D'Odorico A, Bortolan S, Cardin R et al. Reduced plasma antioxidant concentrations and increased oxidative DNA damage in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1289-94.
91. Phylactos AC, Fasoula IN, rnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Fell JM. Effect of enteral nutrition on antioxidant enzyme systems and inflammation in pediatric Crohn's disease. *Acta Paediatr* 2001;90:883-8.
92. Hengstermann S, Valentini L, Schaper L et al. Altered status of antioxidant vitamins and fatty acids in patients with inactive inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2008;27:571-8.
93. Filippi J, Al-Jaouni R, Wiroth JB, Hebuterne X, Schneider SM. Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:185-91.
94. Fernandez-Banares F, bad-Lacruz A, Xiol X et al. Vitamin status in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:744-8.
95. Bousvaros A, Zurakowski D, Duggan C et al. Vitamins A and E serum levels in children and young adults with inflammatory bowel disease: effect of disease activity. *JPGN* 1998;26:129-35.

-
96. Hoffenberg EJ, Deutsch J, Smith S, Sokol RJ. Circulating antioxidant concentrations in children with inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1482-8.
97. Tanner JM. *Growth at adolescence*. Oxford: Blackwell, 1962.
98. Wiskin AE, Wootton SA, Hunt TB, Cornelius VR, Afzal NA, Jackson AA, Beattie RM. Body composition in childhood inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition* 2010: 1-4.
99. Aghdassi E, Wendland BE, Stapleton M, Raman M, Allard JP. Adequacy of Nutritional Intake in a Canadian Population of Patients with Crohn's Disease. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1575-1580.
100. Han PD, Burke A, Baldassano RN. Nutrition and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 423-443.
101. Slinde F, Rossander-Hulthen L. Bioelectrical impedance: effect of three identical meals on diurnal impedance variation and calculation of body composition. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:474-8.
102. Bleil SI. O padrão alimentar ocidental: considerações sobre a mudança de hábitos no Brasil. *Cad Debate* 1998; 6(1): 1-24.
103. Branen L, Flecher J. Comparison os college students current eating habits and recollections of their childhood food practices. *J Nutr Educ* 1999; 31 (6): 304-309.
104. Thomas AG, Taylor F, Miller V. Dietary intake and nutritional treatment in childhood Crohn's disease. *JPGN* 1993;17:75-81.

-
105. Onis M et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007, 85 (9). Available at: http://www.who.int/growthref/growthref_who_bull.pdf
 106. Lohman TG. Assessment of body composition in children. *Ped Exerc Sci*. 1989; 1: 19-30.
 107. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Individuals*. Food and Nutrition Board. Washington, DC: National Academy Press; 2002.
 108. World Health Organization. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases*. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva; 2003. [WHO Technical Report Series, 916].
 109. Arnaud J, Fortis I, Balkier S, Kia D, Favier A. Simultaneous determination of retinol, alpha-tocopherol and beta-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*. 1991;572(1-2):103-16.
 110. Philippi, S.T. *Tabela de Composição de Alimentos: suporte para decisão nutricional*. Brasília: Anvisa, Finatec/Nut-UnB; 2001.
 111. Burnham JM, Schults J, Semeao E, Foster BJ, Zemel BJ, Stallings VA, Leonard MB. Whole body BMC in pediatric Crohn disease: independent effects of altered growth, maturation and body composition. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1961-1968.
 112. Green TJ, Issenman RM, Jacobson K. Patients diets and preferences in a pediatric population with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1998; 12(8): 544-549.

-
113. Gasche C, Reinisch W, Lochs H. Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1930-1934.
 114. Oldenburg B, Koningsberger JC, Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 429-438.
 115. Yakut M, Ustun Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Int Med* 2010;21: 320-323
 116. Hoffbrand AV, Stewart JS, Booth CC, Mollin DL. Folate deficiency in Crohn's disease : incidence, pathogenesis and treatment. *Br Med J* 1968; 2:71-75.