

UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia de Saúde de Lisboa



**Avaliação do Estado Nutricional em Indivíduos com Imunodeficiência Comum
Variável (IDCV)**

Sofia Pinto Carvoeiro

Dissertação Orientada por: Professora Doutora Sara Policarpo

Coorientação: Professora Doutora Susana Silva

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de mestre em Nutrição
Clínica

Mestrado em Nutrição Clínica

Dissertação

Lisboa, 2023

UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia de Saúde de Lisboa



**Avaliação do Estado Nutricional em Indivíduos com Imunodeficiência Comum
Variável (IDCV)**

Sofia Pinto Carvoeiro

Dissertação Orientada por: Professora Doutora Sara Policarpo
Coorientação: Professora Doutora Susana Silva

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de mestre em Nutrição
Clínica

Mestrado em Nutrição Clínica

Dissertação

Lisboa, 2023

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 20 de Fevereiro de 2024.

AGRADECIMENTOS

À Professora Sara Policarpo por me ter apoiado e orientado ao longo de todo o estudo, sempre disponível a partilhar os seus conhecimentos e facilitar todo o processo para que o trabalho fosse desenvolvido. Pela oportunidade de trabalhar consigo e pelo privilégio de partilhar comigo a sua experiência profissional. Agradeço-lhe também pela paciência e por ter acreditado em mim e neste projeto.

À Dra. Susana Silva por me permitir desenvolver este estudo, por incentivar os doentes a participarem no mesmo e, também pelos seus *inputs* científicos.

À Dra. Sara Silva do Serviço de Imunoalergologia que me auxiliou na agilização da recolha de dados, destacando a sua amabilidade constante.

À colega Eduarda Carreira que se iniciou no estudo desta temática e partilhou comigo os seus conhecimentos, sempre com enorme simpatia.

Ao Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria por me terem concedido autorização para a realização do trabalho, com a disponibilização de espaços físicos para recolha de dados.

À Dra. Daniela Abreu pelos conhecimentos científicos que me transmitiu e pela disponibilidade total que demonstrou.

Aos meus pais, irmã e avó por me permitirem embarcar nesta aventura e apoiarem incondicionalmente ao longo deste percurso, fazendo-me acreditar que seria possível e nunca me deixando desistir dos meus objetivos. Ao Filipe pela sua disponibilidade total sempre que lhe solicitei qualquer ajuda. Às minhas amigas que me acompanharam nestes últimos tempos e estiveram presentes nos bons e maus momentos.

Ao David, por todo o carinho, ajuda e por ter sido um bom ouvinte, principalmente na fase final deste desafio.

RESUMO

Introdução: A Imunodeficiência comum variável (IDCV) constitui um distúrbio de imunodeficiência primária heterogêneo. No que diz respeito ao estado nutricional (EN), estes indivíduos são um grupo vulnerável a estados de desnutrição devido ao estado infeccioso recorrente, à diarreia e mal absorção característica.

Objetivo: Avaliar o estado nutricional, a adesão à Dieta mediterrânica (DM), a sintomatologia gastrointestinal (GI) e a qualidade de vida de um grupo de doentes adultos com IDCV.

Metodologia: Estudo analítico descritivo e exploratório, observacional, longitudinal, que incluiu 39 doentes com diagnóstico de IDCV em ambulatório. Recolheram-se dados sociodemográficos, de caracterização da doença, complicações decorrentes da IDCV, terapêutica com impacto nutricional e parâmetros analíticos. A avaliação nutricional incluiu medidas antropométricas - peso corporal, altura e Índice de Massa Corporal [IMC] - e parâmetros de composição corporal - Bioimpedância elétrica (BIA), prega cutânea tricipital (PCT), perímetro da cintura (PC), perímetro da anca (PA) e perímetro do braço (PB). A ingestão alimentar foi analisada recorrendo a *recall* 24h e diário alimentar realizado durante 3 dias não consecutivos. A avaliação da adesão à DM foi realizada pela aplicação do questionário *Prevención com dieta Mediterránea* (PREDIMED). A qualidade de vida foi avaliada por aplicação do questionário "CVID_QoL" validado e traduzido em português. A sintomatologia GI foi avaliada através do questionário *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS) validado em português do Brasil. Todos os procedimentos de avaliação do estado nutricional e questionários foram repetidos em dois momentos de avaliação – *baseline* e 2º momento de avaliação após 3 meses da intervenção nutricional, tendo sido avaliados 34 indivíduos no *baseline* e 30 no 2º momento. A análise estatística foi efetuada recorrendo ao software IBM®SPSS® *Statistics* versão 28.0.

Resultados: Apesar da maioria dos indivíduos (64,7%) ter apresentado inicialmente peso normal (de acordo com o IMC), a avaliação do seu estado nutricional (de acordo com os valores de adequação do PB e de adequação da circunferência muscular do braço corrigida - CMBc) mostrou desnutrição na maioria dos casos (ligeira e grave em 13 e 17 dos indivíduos, respectivamente). No sexo feminino houve diminuição significativa da massa gorda (MG) (kg) ($p=0,012$). O IMC diminuiu de forma significativa ($p=0,008$). A adesão à DM aumentou de forma significativa ($p=0,006$). O *score* ao componente da diarreia diminuiu significativamente a entre os dois momentos ($p=0,02$).

Conclusão: A intervenção alimentar e nutricional pode ter efeitos benéficos na redução de MG e aumento de massa muscular destes indivíduos, bem como na diminuição de sintomas GI como a diarreia, melhorando a qualidade de vida.

Palavras-chave: estado nutricional, imunodeficiência comum variável, qualidade de vida, sintomas gastrointestinais, dieta mediterrânica

ABSTRACT

Introduction: Common variable immunodeficiency (CVID) represents a heterogeneous primary immunodeficiency disorder. Regarding the nutritional status (EN), these patients are vulnerable to malnutrition due to recurrent infections, diarrhea and characteristic malabsorption.

Purpose: To evaluate the nutritional status, compliance to the Mediterranean Diet (MD), gastrointestinal (GI) symptoms and quality of life of a group of adult patients with CVID.

Methodology: Descriptive and exploratory, observational, longitudinal analytical study, which included 39 patients diagnosed with CVID in an outpatient context. Sociodemographic data, disease characterization, complications resulting from CVID, therapeutics with nutritional impact and analytical parameters were collected. The nutritional assessment included anthropometric measurements - body weight, height and Body Mass Index (BMI) - and body composition parameters - Bioelectrical impedance analysis (BIA), tricipital skinfold (TSF), waist circumference (WC), hip circumference (HC) and arm perimeter (AP). Food intake was analyzed using a 24-hours recall and a food diary carried out for 3 non-consecutive days. The assessment of the compliance to the MD was carried out by applying the *Prevención com diet Mediterránea* (PREDIMED) questionnaire. The quality of life was assessed by applying the "CVID_QoL" questionnaire, validated and translated to Portuguese. The GI symptoms were assessed using the *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS) questionnaire validated in Brazilian Portuguese. All nutritional status assessment procedures and questionnaires were repeated at two assessment moments – baseline and 2nd assessment moment 3 months after the nutritional intervention, with 34 patients being evaluated at baseline and 30 at the 2nd moment. Statistical analysis was carried out using IBM®SPSS® *Statistics* version 28.0 software.

Results: Although the majority of individuals (64.7%) initially presented a normal weight (according to BMI), the assessment of their nutritional status (according to the adequacy values of AP and adequacy of corrected arm muscle circumference - CMBc) showed malnutrition in most cases (mild and severe in 13 and 17 of the individuals, respectively). In females, there was a significant decrease in fat mass (FM) (kg) ($p=0.012$). The BMI decreased significantly ($p=0.008$). The compliance to the MD increased significantly ($p=0.006$). The diarrhea component score significantly decreased between the two moments ($p=0.02$).

Conclusion: Food and nutritional intervention can have beneficial effects on reducing FM and increasing muscle mass in these patients, as well as on reducing GI symptoms such as diarrhea, improving quality of life.

Keywords: nutritional status, common variable immunodeficiency, quality of life, gastrointestinal symptoms, Mediterranean diet

ÍNDICE GERAL

1. Fundamentação teórica.....	10
1.1.A Imunodeficiência Comum Variável (IDCV).....	10
1.1.1. Definição e critérios de diagnóstico.....	10
1.1.2. Complicações infecciosas e não infecciosas	13
1.1.3. Terapêutica da IDCV	15
1.1.3.1. Microbiota intestinal, alimentação e o seu papel na terapêutica da IDCV 16	
1.1.4. Estado Nutricional e IDCV	19
1.1.4.1. Défices Nutricionais na IDCV	20
2. OBJETIVOS.....	25
2.1. Objetivo Geral	25
2.2. Objetivos Específicos.....	25
3. METODOLOGIA.....	25
3.1. Tipo de Estudo	25
3.2. Processo de amostragem.....	25
3.2.1. Critérios de inclusão	25
3.2.2. Critérios de exclusão	26
3.2.3. Amostra	26
3.3. Fase de Intervenção: procedimentos e materiais utilizados	26
3.3.1. Baseline/Avaliação inicial- Descrição geral dos procedimentos	28
3.3.2. Momento II.....	32
3.4. Análise Estatística.....	32
4. Resultados.....	33
4.1. Caracterização inicial da amostra quanto às variáveis em estudo.....	33
4.1.1. Dados sociodemográficos, clínicos e antropométricos	33
4.1.2. Hábitos Alimentares e Ingestão Nutricional.....	36
4.1.2.1. Caracterização geral de hábitos alimentares.....	36
4.1.2.2. Adesão à Dieta Mediterrânea (DM)	37
4.1.3. Sintomatologia Gastrointestinal e Qualidade de Vida.....	38
4.2. Estudo da influência/correlação de variáveis entre si- <i>baseline</i>	39
4.2.1. Classes de IMC e adequações do PB/ PCT e CMBc	39
4.2.2. Questionários de adesão à DM/ sintomatologia GI/ qualidade de vida e contagens de linfócitos TCD4+ e TCD8+	39
4.2.3. Sintomatologia GI e dados antropométricos.....	40
4.2.4. Adesão à DM e dados antropométricos	40

4.2.5. Adesão à DM e presença de perturbações GI/ sintomatologia GI	40
4.2.6. Níveis de calprotectina fecal iniciais e adesão à DM/sintomatologia GI	41
4.2.7. Adesão à DM e qualidade de vida	41
5. Evolução da amostra ao longo da intervenção.....	42
5.1. Antropometria e Composição Corporal- 2º momento de avaliação	42
5.2. Hábitos Alimentares e Ingestão Nutricional- 2º momento de avaliação	45
5.3. Sintomatologia Gastrointestinal e Qualidade de Vida- 2º Momento de avaliação	46
5.4. Estudo da influência/correlação de variáveis entre si- 2º momento.....	47
5.4.1. Classes de IMC e adequações do PB/ PCT e CMBc	47
5.4.2. Adesão à DM e dados antropométricos	48
5.4.4. Adesão à DM e sintomatologia GI/qualidade de vida	48
6. DISCUSSÃO e CONCLUSÃO	49
7. Referências Bibliográficas	54
ANEXOS	63
Anexo 1- Documento Informativo do estudo.....	63
Anexo 1- Documento Informativo do estudo.....	64
Anexo 2- Consentimento informado	65
Anexo 2- Consentimento informado	65
Anexo 2- Consentimento informado	67
Anexo 3- Questionário GSRS.....	68
Anexo 4- Questionário CVID_QoL.....	69
Anexo 4- Questionário CVID_QoL.....	70
Anexo 5- Questionário MEDAS.....	71

LISTA DE SIGLAS / ACRÓNIMOS

ACT -Água Corporal Total

AF- Atividade Física

AGMI- Ácidos Gordos MonoInsaturados

AGPI - Ácidos Gordos Poliinsaturados

AGPI ω -3 -Ácidos Gordos Poliinsaturados ω mega-3

AGPI ω -6 - Ácidos Gordos Poliinsaturados ω mega-6

AGCC - Ácidos Gordos de Cadeia Curta

AGs -Ácidos Gordos

AL - Ácido Linoleico

Apo A-1 - Apolipoproteína A-1

A-T - Ataxia-Telangiectasia

BIA - Bioimpedância Elétrica

CAAs - Células Apresentadoras de Antígenos

CHLN - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

CMBc- Circunferência Muscular do Braço Corrigida

DCV - Doença Cardiovascular

DHA - Ácido Decosahexanóico

DIG - Dieta Isenta de Glúten

DP - Desvio-padrão

DII - Doença Inflamatória Intestinal

DM - Dieta Mediterrânica

EPA - Ácido Eicosapentanóico

ESID - *European Society for Immunodeficiencies*

EN - Estado Nutricional

GI - Gastrointestinais/gastrointestinal

GLILD - *Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease*

GPX - Glutathione Peroxidase

GSRS - *Gastrointestinal symptom rating scale*

HC - Hidratos de Carbono

HDL - *High Density Lipoprotein*

H.pylori - *Helicobacter pylori*

IDCV - Imunodeficiência Comum Variável

IDP - Imunodeficiência Primária

Igs - Imunoglobulinas
IL- Interleucina
IgG - Imunoglobulina G
IgA - Imunoglobulina A
IgM - Imunoglobulina M
IFN- γ - Interferão γ
IgIV - Imunoglobulina Intravenosa
IgSC - Imunoglobulina Subcutânea
IMC - Índice de Massa Corporal
ISAK - *International Society of the Advancement of Kinanthropometry*
ICON - International Consensus Document
LDL- *Low density lipoprotein*
MG - Massa Gorda
MI - Microbiota Intestinal
MM- Massa Magra
MIG - Massa Isenta de Gordura
MEDAS - *Mediterranean Diet Adherence Screener*
NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*
OMS - Organização Mundial de Saúde
PAI - Plano Alimentar Individualizado
PA - Perímetro Anca
PB - Perímetro Braço
PC - Perímetro Cintura
PCT - Prega Cutânea Tricipital
PREDIMED- *Prevención com dieta Mediterránea*
SPSS - *Statistical Package for the Social Science*
TNF- α - *Tumor necrosis factor-alpha*
Th - *Thelper*
Tc - Tcitotóxicas
Tregs - T reguladoras
USIDNET - *The United States Immunodeficiency Network*
PAGID - *Pan American Group for Immunodeficiency*
PTI - purpura trombocitopénica autoimune
25(OH)D - 25 Hydroxyvitamin D

1. Fundamentação teórica

1.1.A Imunodeficiência Comum Variável (IDCV)

1.1.1. Definição e critérios de diagnóstico

A IDCV é a Imunodeficiência Primária (IDP) sintomática mais comum. Contribui para a maioria (57%) das IDP sintomáticas no registo da *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) e estima-se que a prevalência de IDCV em caucasianos é de 1:25000 a 1:50000(1–4).

É um distúrbio heterogéneo de etiologia desconhecida que se caracteriza pela diferenciação comprometida das células B, com conseqüente diminuição da contagem de plasmócitos, células B de memória e, dos níveis séricos de Imunoglobulinas (Igs), designada de hipogamaglobulinemia e comum a todos os indivíduos com IDCV. O comprometimento das células B pode ser intrínseco ou resultar do auxílio insuficiente, por parte de outras células, na produção de anticorpos. Verifica-se uma diminuição do número e percentagem de células B de memória *switched* na maioria destes doentes, bem como a perda de plasmócitos na medula óssea e mucosas (5–7).

Contrariamente a outras IDP, os doentes com IDCV podem ser diagnosticados em praticamente qualquer idade. Contudo, a maioria dos indivíduos é diagnosticada entre os 20 e 40 anos de idade. Estima-se que cerca de 20% dos doentes podem ser diagnosticados na infância ou adolescência (<20 anos de idade) ou mais tarde na sua vida (>50 anos) (5,8).

A IDCV afeta igualmente homens e mulheres, embora com início mais precoce no sexo masculino(9,10).

Na maioria dos doentes com IDCV, a patogénese exata da doença permanece desconhecida, não estando estabelecida uma causa para o defeito imune. No entanto, existem algumas evidências no que respeita ao papel da suscetibilidade genética com identificação de distúrbios monogénicos em 20-50% dos casos, sendo que muitos não apresentam qualquer base genética(11).

É assumido o envolvimento das disfunções primárias das células B, dos defeitos das células T e Células Apresentadoras de Antígenos (CAAs) na patogénese da IDCV. Os defeitos genéticos conhecidos nos doentes com IDCV verificam-se nas fases de maturação, ativação e sobrevivência das células B (11).

Em alguns casos de IDCV também se detetam anormalidades e compromisso nos números e/ou função das células T. Nestes doentes, surgem anormalidades fenotípicas e funcionais das células T, com alteração da secreção de moléculas de sinalização. Assim, pode-se verificar uma redução do seu número, defeitos nas citocinas bem como na resposta proliferativa *in vitro* dos linfócitos a antígenos (3).

Relativamente às células T existem 3 tipos de células T maduras: as células T CD8⁺ citotóxicas (Tc) , as células T CD4⁺ *helper* (Th) que auxiliam as células B e outras células T no

desempenho das suas funções, bem como as células T reguladoras (Tregs), uma subpopulação de células T especializadas.

Nos doentes com IDCV têm sido descritos níveis reduzidos de células T CD4⁺. A linfopenia afeta principalmente as células Th, especialmente as CD4-*naive* enquanto as CD8⁺, se encontram relativamente aumentadas nestes casos (3,11,12).

Por outro lado, o compromisso da produção de citocinas traduz-se na diminuição da produção de interleucina 2 (IL-2), interferão γ (IFN- γ) e do *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), com aumento dos níveis de interleucina 6 (IL-6) (13,14)(11).

Numa percentagem significativa de doentes, a suscetibilidade aumentada a infeções coexiste com sinais e sintomas de autoimunidade ou linfoproliferação policlonal. Deste modo, os indivíduos recorrem a inúmeras especialidades médicas desde a imunoalergologia, medicina interna, hematologia, reumatologia, gastroenterologia para tratarem sintomas específicos, atrasando o diagnóstico de IDCV (15).

Portanto, esta variabilidade de manifestações clínicas da IDCV despoleta na maioria das vezes não só no atraso do diagnóstico, como em possíveis erros no mesmo (8,16–18).

O diagnóstico de IDCV deve realizar-se o mais precocemente possível, dado que a morbilidade e necessidade de recursos em saúde aumenta se o atraso no diagnóstico for, em média, de 6 a 7 anos. Porém, muitos doentes apenas são diagnosticados com IDCV cerca de 4 a 8 anos após o início dos sintomas (8,18).

Dada a heterogeneidade clínica e imunológica da IDCV, esta tem sido definida variadas vezes ao longo dos anos e permanece um diagnóstico de exclusão (13).

De acordo com o proposto em 1999 pela *European Society for Immunodeficiencies* (ESID)- Sociedade Europeia para as Imunodeficiências- e, pelo *Pan American Group for Immunodeficiency* (PAGID)- Grupo para a Imunodeficiência Pan-Americano- inicialmente, a definição de IDCV era (19): diminuição marcada de imunoglobulina G (IgG) (de pelo menos 2 desvios-padrão [DP] abaixo da média para a idade) e, diminuição acentuada de pelo menos um dos isótopos Imunoglobulina M (IgM) ou Imunoglobulina A (IgA), e preencha os seguintes critérios:

1. Início da imunodeficiência com mais de 2 anos de idade;
2. Ausência de isohemaglutininas e/ou resposta enfraquecida a vacinas;
3. Causas de hipogamaglobulinemia definidas excluídas de acordo com uma lista de diagnósticos diferenciais.

Em 2013, *Ameratunga et al* publicou novos critérios de diagnóstico (20,21): níveis de Imunoglobulina G (IgG) menores que 5g/l, redução de IgA e/ou IgM, ausência de outra causa para o defeito imune e idade superior a 4 anos. Estes critérios enfatizaram as complicações clínicas e resultados laboratoriais da falência imune nestes doentes. A intenção principal foi distinguir os doentes sintomáticos dos doentes assintomáticos (16,20,22,23).

Em 2014, os critérios da ESID para “IDCV provável” foram revistos e publicados. Deste modo, os doentes com diagnóstico de IDCV provável necessitavam de apresentar sintomas resultantes da imunodeficiência ou no caso de doentes assintomáticos, presença familiar de

défice de anticorpos, uma marcada diminuição da IgG bem como da IgA com ou sem redução de IgM (redução de 2 DP abaixo da média para a idade bem como má resposta a vacinas (ausência de isohemaglutininas) ou números reduzidos de células B de memória “switched”.

No ano de 2016, lançaram-se as *guidelines* do *International Consensus Document* (ICON) contemplando os 5 critérios de diagnóstico de IDCV (6,23–25):

- (1) nível de IgG inferior a 2 DP abaixo dos níveis de referência apropriados para a idade, em duas medições com mais de 3 semanas de intervalo, a não ser que o nível seja muito baixo (<100-300 mg/dl dependendo da idade);
- (2) níveis baixos de IgM ou IgA;
- (3) resposta de anticorpos fraca à vacinação;
- (4) idade superior a 4 anos;
- (5) exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemia.

A diminuição de IgA não é obrigatória atendendo aos critérios da ICON ao contrário dos critérios da ESID de 2014. Ainda, a ICON não inclui os resultados histológicos, a redução do número de células B de memória, o défice das subclasses de IgG, a ausência de isohemaglutininas ou variantes de genes que predisõem para a IDCV. Todos os critérios consideraram mandatária a exclusão de causas secundárias de hipogamaglobulinemia. Ao contrário dos critérios da ESID (1999) e *Ameratung et.al* (2013), o registo da ESID (2014) e da ICON (2016) excluiu os defeitos das células T do espectro da IDCV (24,25)

O espectro clínico dos doentes com IDCV é amplo, mas consiste em 2 fenótipos principais: um grupo de doentes que apresenta predominantemente infeções recorrentes e o outro grupo com manifestações não-infeciosas autoimunes/inflamatórias (11,26).

As manifestações clínicas principais são: infeções recorrentes, principalmente do trato respiratório (como bronquite, sinusite e pneumonia), gastrointestinal, pele e tecidos moles. As pneumonias repetidas podem originar as bronquiectasias (27). Os doentes com IDCV apresentam suscetibilidade aumentada a infeções, estimando-se que entre 70 a 80% dos doentes com IDCV sofre de infeções sinopulmonares recorrentes (4).

Por outro lado, observam-se frequentemente complicações não infecciosas que incluem a autoimunidade, a doença pulmonar crónica, bronquiectasias, doenças GI com ou sem malabsorção, doença granulomatosa sistémica ou localizada, doença hepática, esplenomegalia, linfadenopatia com ou sem linfoma e outras malignidades (22,26).

Os dois fenótipos distintos de IDCV são clinicamente importantes, estimando-se que o risco de mortalidade é 11 vezes superior em doentes com complicações não-infeciosas ou inflamatórias comparado com o grupo sem este tipo de complicações (28).

As complicações não-infeciosas podem preceder as infeções recorrentes e constituem a primeira evidência de desregulação imune na IDCV, contudo também podem surgir em simultâneo com as infeções ou até mais tarde durante o seguimento(1,15,16,22,29). Um subgrupo de doentes desenvolve somente complicações infecciosas (5).

1.1.2. Complicações infecciosas e não infecciosas

A hipogamaglobulinemia primária característica da IDCV despoleta o aumento da suscetibilidade a bactérias encapsuladas. Mais de 90% dos indivíduos com IDCV desenvolvem inúmeras infecções antes do diagnóstico ser efetuado, sendo que as infecções recorrentes do trato respiratório superior e inferior como a bronquite, sinusite e pneumonia são muito comuns (3). Estas infecções são causadas por bactérias patogénicas, tais como: *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, mas também por vírus. Aproximadamente 90% dos indivíduos com IDCV desenvolvem pelo menos um episódio de sinusite crónica e cerca de 70% sofreram pelo menos de otite média recorrente antes do diagnóstico. Ainda, cerca de 75-85% dos doentes apresentam um ou mais episódios de pneumonia prévios ao diagnóstico, sendo que as pneumonias repetidas podem originar bronquiectasias que se caracterizam pela dilatação irreversível de porções dos ductos respiratórios ou vias aéreas (brônquios) e lesão na parede das vias aéreas. As bronquiectasias são as manifestações mais comuns de doença pulmonar crónica na IDCV, afetando cerca de 23% dos doentes na Europa, podendo progredir se os doentes não seguirem uma terapêutica com reposição de Igs adequada. Deste modo, a terapêutica com reposição de imunoglobulinas tem um papel importante na redução da frequência de infeção, apesar da suscetibilidade a infeções permanecer elevada nestes indivíduos (5,16,30).

Têm sido propostos inúmeros marcadores imunológicos para distinguir doentes com e sem bronquiectasias na IDCV: baixos níveis de IgA e de IgM no momento de diagnóstico, concentração baixa de IgG no pré-tratamento e contagem baixa de células T CD4⁺. Estes são fatores associados às bronquiectasias típicas da IDCV, previamente demonstrada. Porém, um estudo recente demonstrou que os níveis baixos de IgM são o preditor mais forte de bronquiectasias na IDCV (30).

As infeções do trato GI afetam frequentemente os doentes com IDCV estimando-se o trato GI esteja envolvido nas infeções em cerca de 10-40% dos casos (2,31). Vários agentes patogénicos podem causar infeções GI na IDCV: *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Cryptosporidium parvum*, citomegalovírus, *Clostridium difficile*, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). A giardíase é a infeção GI mais prevalente, especialmente naqueles indivíduos com níveis séricos de IgA não detetáveis (32).

Dada a suscetibilidade aumentada a infeções bacterianas na IDCV, poderíamos assumir que estes doentes apresentariam uma maior prevalência de infeção por *H. pylori*. Contudo, a taxa de infeção por *H. pylori* é semelhante à verificada na população em geral (5). No entanto, quando presente, a infeção por *H. pylori* na IDCV pode resultar em gastrite crónica, displasia gástrica ou adenocarcinoma gástrico (8). De salientar que os sintomas GI são difíceis de diferenciar entre sinais de inflamação de etiologia infecciosa ou não-infecciosa (tipo colite ou doença celíaca) até porque ambas as condições podem existir (2). Num estudo transversal que incluiu 103 doentes com IDCV verificou-se que os sintomas GI mais comuns foram: flatulência (34%), seguidos de dor (30%) e diarreia (26%) (1,15,27,31,33).

De notar que nas manifestações GI o sintoma mais comum é a diarreia transitória ou crónica. Por sua vez, a diarreia crónica com malabsorção que ocorre em 50% dos doentes pode originar perda de proteínas e de vitaminas lipossolúveis, podendo mesmo originar malnutrição proteico-energética, desequilíbrio eletrolítico, entre outros(5,31,34).

A enteropatia não-infeciosa pode assemelhar-se a outras condições GI como as doenças tipo Doença Inflamatória Intestinal (DII) e Doença tipo “*sprue*” semelhante à doença celíaca. A manifestação GI não-infeciosa mais comum na IDCV é a doença tipo DII, mas a sua patogénese exata não está estabelecida nestes indivíduos. As manifestações clínicas da doença tipo DII e tipo “*sprue*” na IDCV são semelhantes às observadas em indivíduos imunocompetentes (35).

Na biópsia intestinal, verifica-se a presença de folículos linfóides e hiperplasia nodular linfóide, bem como o achatamento das vilosidades e distorção das criptas intestinais sugestivos da doença celíaca. Contudo, a depleção das células plasmáticas, a hiperplasia linfóide folicular, os testes genéticos negativos e a ausência de melhoria dos sintomas GI aquando da adoção de uma Dieta Isenta de Glúten (DIG) permitem diferenciar a doença celíaca da doença tipo-celíaca da IDCV.

Assim, recomenda-se que os doentes com IDCV e atrofia das vilosidades realizem estudo genético para os antígenos humanos leucocitários (do inglês *Human Leucocyte Antigens* [HLA]) DQ2 e DQ8 e, só no caso de obtenção de resultados positivos, iniciem uma DIG durante 6 a 12 meses com *follow-up* para avaliação da resposta histológica (1,36).

A exclusão do glúten tende a beneficiar temporariamente os indivíduos com IDCV. O alívio sintomático que alguns doentes com IDCV experienciam após iniciarem uma DIG pode dever-se a alteração da composição microbiana secundária à alteração da dieta ou a efeito placebo. Na população geral, os indivíduos mesmo sem doença celíaca podem sentir alívio de sintomas GI após iniciarem esta DIG (4,22,37).

Contudo, os doentes também apresentam outras complicações não-infecciosas, para além da enteropatia, incluindo doenças granulomatosas, doenças hepáticas, malignidades linfóides e diferentes tipos de cancro, alergias, condições inflamatórias e autoimunes.

A complicação não-infeciosa mais comum da IDCV é a autoimunidade, verificando-se em 20-30% dos doentes com IDCV (23,38), podendo envolver a pele, articulações e/ou sistema endócrino. As manifestações cutâneas incluem a alopecia, o vitiligo e a psoríase. No sistema endócrino pode desenvolver-se hipotireoidismo ou até Diabetes *Mellitus*(27). As manifestações comuns são as citopenias autoimunes, principalmente a Purpura Trombocitopénica Autoimune (PTI), a anemia hemolítica autoimune e a neutropenia autoimune, menos frequente (16,17,27).

O desequilíbrio na homeostasia das células T é o fator que contribui para o desenvolvimento de autoimunidade em aproximadamente 1/3 dos doentes com IDCV. Se presente, a linfopenia na IDCV afeta principalmente as células Th, especialmente as CD4⁺ *naive*, enquanto as células T CD8⁺ aumentam os seus níveis. O envolvimento do fígado pode verificar-se em cerca de 10% dos doentes, sendo a doença hepática mais comum na IDCV a hiperplasia nodular regenerativa do tecido hepático (8).

Os granulomas não são tão comuns, mas podem ser localizados em qualquer órgão e originar danos irreversíveis. Os granulomas pulmonares, hepáticos, cutâneos ou oculares podem ser confundidos com sarcoidose. Num subconjunto de doentes, os granulomas pulmonares podem acompanhar-se de infiltração linfocítica intensa, que é uma condição descrita como Doença Pulmonar Intersticial Linfocítica Granulomatosa que, em inglês, GLILD (*Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease*), envolvendo cerca de 10 a 20% dos doentes com IDCV(39). Esta condição clinicamente manifesta-se por tosse produtiva, dispneia de esforço e fadiga. A GLILD é única da ICV, demonstrando hiperplasia linfoide pulmonar apresentada como bronquiolite folicular, pneumonia intersticial linfocítica e hiperplasia nodular linfoide (8,15,22). Os doentes com IDCV também apresentam um risco aumentado de linfoproliferação e neoplasias. A linfoproliferação benigna (relacionada com a hepatomegalia, esplenomegalia ou linfadenopatia) é observada em mais do que 20% dos doentes com IDCV (15,40) como os linfomas surgem em cerca de 3-10% dos doentes e constituem as malignidades mais frequentemente reportadas na IDCV, sendo a maioria destes do tipo não-*Hodgkin's* das células B (90%) (15,16,20). O carcinoma gástrico é também comum e, com um risco 10 a 47 vezes superior à população geral mas este tem diminuído provavelmente em resultado da crescente utilização de antibióticos, que acaba por tratar e controlar as infeções por *H. pylori* (2,25,34,37).

1.1.3. Terapêutica da IDCV

Nos últimos anos, têm sido efetuadas melhorias na gestão clínica da IDCV, melhorando os *outcomes* clínicos. A terapêutica com reposição de IgG é o *gold standard* de tratamento na IDCV e, quando usada de forma prolongada tem demonstrado reduzir a taxa de infeções e as suas complicações crónicas (32).

A prevenção e tratamento de infeções é o componente principal dos cuidados médicos aos doentes com IDCV. Atualmente há uma vasta gama de opções de tratamento com Ig's disponíveis para os doentes, que incluem a Imunoglobulina Intravenosa (IgIV) e a Imunoglobulina Subcutânea (IgSC) semanal ou quinzenal (22).

A IgIV é mais comumente usada que a IgSC e reduz a taxa de infeções crónicas bem como as condições secundárias a longo-prazo associadas à IDCV. As quantidades e doses de imunoglobulinas administradas a cada indivíduo podem variar de acordo com os níveis de Ig's basais e a presença de doença crónica pulmonar ou lesão GI (16).

A dosagem recomendada de IgIV é de 400-600 mg/kg a cada 3-4 semanas ou 100-200 mg/kg via subcutânea, a cada semana. Durante o tratamento, expectável atingir níveis de IgG dentro da normalidade, sendo que o valor da IgG monitorizado periodicamente, e a amostra sanguínea colhida antes de uma nova administração, de modo a aferir o valor basal do doente. Por vezes, é necessário ajustar o valor do doente, decorrente de possíveis variações analíticas. Ao longo dos anos, a sobrevida da IDCV melhorou significativamente, em grande parte devido ao uso da terapêutica com reposição de Ig's. Esta é eficaz no tratamento e gestão dos sintomas de infeções e, provavelmente em casos de autoimunidade, mas com menor eficácia

noutras complicações da IDCV. De facto, independentemente da patogénese das manifestações GI, a terapêutica com reposição de IgIV não demonstrou efeito na evolução da diarreia, malabsorção ou danos da mucosa, nem acelerou a resposta a antibióticos e erradicação dos agentes patogénicos. Estes resultados contrariam a eficácia verificada com a IgIV na prevenção de infeções do trato respiratório.

O prognóstico da IDCV depende de variados fatores, incluindo a idade de início e diagnóstico da doença, o atraso no diagnóstico, a presença de malignidades, o nível basal de IgG e contagem de células B no sangue periférico. As complicações não-infecciosas, tais como granulomas, o envolvimento GI e hepático, e as doenças hepáticas podem indicar um pior prognóstico (13,17).

1.1.3.1. Microbiota intestinal, alimentação e o seu papel na terapêutica da IDCV

A Microbiota Intestinal (MI) desempenha um papel crucial na manutenção da homeostasia e modulação da resposta imune inata e adaptativa. Uma MI eubiótica é essencial na manutenção da saúde humana e prevenção de doenças, sugerindo-se o papel de uma MI desregulada no desenvolvimento de muitas doenças, incluindo DII, Síndrome do Intestino Irritável, doenças metabólicas, doenças autoimunes e cancro (1,29,42).

As evidências atuais sugerem que a MI está profundamente desregulada nos doentes com IDCV e, os doentes com IDCV e enteropatia têm uma resposta transcricional mais marcada a vírus intestinais(22).

As manifestações GI na IDCV associadas com malabsorção, atrofia das vilosidades e diarreia crónica, são frequentemente de difícil controlo pois não respondem à terapêutica com reposição de IgG. Por sua vez, a disbiose microbiana intestinal danifica ainda mais a barreira intestinal, promovendo a translocação de bactérias e dos seus metabolitos, criando-se um estado inflamatório sistémico e lesão hepática (43).

Para além disso, o uso recorrente de imunossupressores no tratamento das complicações autoimunes e linfoproliferativas da IDCV, com o exemplo das citopenias autoimunes, hiperplasia linfóide, GLILD, aumenta o desequilíbrio da MI e o risco de infeções. Também, as terapêuticas antimicrobianas de profilaxia, prolongadas e /ou repetidas podem potenciar o risco de diarreia.

Deste modo, tem-se estudado o perfil da MI dos doentes com IDCV com o intuito de verificar a sua possível associação com o desenvolvimento de manifestações GI, autoimunidade e malignidade. Apesar das evidências de uma composição da MI distinta entre os doentes com IDCV e indivíduos saudáveis torna-se fulcral entender se os sintomas e severidade da IDCV resultam desta diferença na composição da MI e, se a sua restauração poderá constituir um método promissor na gestão das complicações GI da IDCV(29,43,44).

A alimentação, entre outros fatores externos modificáveis, desempenha um papel importante na prevenção e gestão de vários tipos de patologias. Os benefícios para a saúde dos padrões

alimentares derivam dos compostos bioativos nutricionais e não-nutricionais presentes nos alimentos, que desempenham um papel crucial na modulação da MI (composição e funcionalidade) e no sistema imune (imunidade intestinal e também sistêmica). Numa revisão recente, Venter *et al.* destacaram que o estado nutricional individual pode ter um impacto no funcionamento do sistema imune, nas membranas das mucosas intestinais, no microbioma bem como no sistema imune inato e adaptativo (45,46).

Assim, a alimentação, os prebióticos, probióticos poderão representar uma alternativa na melhoria dos sintomas da IDCV (43).

De destacar as fibras alimentares fermentadas pela MI com uma ação prebiótica, que promovem seletivamente o crescimento e/ou atividade da MI, especialmente *Bifidobacteria* e *Lactobacilli*, e libertação de Ácidos Gordos de Cadeia Curta (AGCC). Os AGCC exercem funções ao nível da resposta antiinflamatória, da modulação da barreira epitelial intestinal e, manutenção da atividade das células imunes da mucosa(43).

Entre estes prebióticos destacam-se os frutanos do tipo inulina (ex: inulina, oligofrutose e frutooligosacarídeos), galactanos, galactooligosacarídeos e outros heteropolissacarídeos, encontrados em alimentos como grãos integrais, hortofrutícolas, entre outros alimentos não processados.

Num estudo recente demonstrou-se que uma dieta rica em alimentos fermentáveis pode aumentar a diversidade da MI e reduzir inúmeros marcadores inflamatórios (exemplo: IL-6, IL-10 e IL-12b) em adultos saudáveis. Por outro lado, uma dieta ocidental caracterizada pela maior ingestão de proteína animal e gordura, e pouca ingestão de fibra, reduz a diversidade e riqueza bacteriana, diminuindo as espécies benéficas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Eubacterium* e aumentando as de *Bacteroides* e *Enterobacteriaceae*, comparativamente a uma dieta de base vegetal (43,47–49)

A DM tem sido apontada em inúmeros estudos como a dieta mais eficaz na manutenção da diversidade microbiana intestinal. O equilíbrio entres todos os componentes da DM permitem a modulação apropriada da MI e a ativação de respostas do hospedeiro (imunidade) envolvidas na promoção da saúde e prevenção de doença (47,48).

Na DM consomem-se alimentos de alta qualidade, refletindo a cultura dos países mediterrânicos. É um padrão alimentar no qual predomina o consumo de alimentos de origem vegetal (cereais, frutas, vegetais, legumes, frutos secos, sementes e azeite), o consumo moderado de produtos lácteos (principalmente queijos e iogurtes magros), ovos (menos de 4 por semana) e peixe; o consumo baixo de doces e carne vermelha e a ingestão moderada de álcool (principalmente vinho tinto) às refeições (50–53). A adoção de uma dieta do tipo mediterrânico associa-se a um aumento dos níveis de AGCC e *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Eubacteria*, *Bacteroides* e *Prevotella*, assim como diminuição de *Clostridium*. Além disso, o impacto benéfico da dieta na MI pode explicar-se pela sua habilidade em melhorar a inflamação e o perfil lipídico. A DM é rica em substâncias com atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, tais como Ácidos Gordos Monoinsaturados (AGMI), Ácidos Gordos Polinsaturados ómega-3 (AGPI ω -3), polifenóis, flavonoides, fito esteróis, vitaminas

(betacaroteno, vitamina C e vitamina E), minerais (como o selênio) e micronutrientes. Os polifenóis são metabolitos secundários conhecidos pelo seu efeito positivo na saúde, pois podem reduzir a inflamação através de diversos mecanismos, por exemplo, ao agirem como antioxidantes, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, suprimindo a expressão gênica metabólica, ou ativando a transcrição de fatores que antagonizam a inflamação crônica. Ainda, a ingestão de polifenóis parece estar associada a mudanças na contagem e diferenciação de células imunes. Estes podem, por exemplo, diminuir a atividade dos macrófagos e, deste modo reduzir a produção de TNF- α e expressão de IL-1B, IL-6 e afetar as células Th (43,52,54).

Na DM também se preconiza a alta ingestão de fibra (duas vezes superior ao consumo típico do padrão alimentar ocidental) que podem atuar na MI ao modularem a sua composição, atividade e, conseqüentemente a produção de metabolitos reguladores da função imune e vias inflamatórias. Por outro lado, a ingestão de peixe e alimentos de origem vegetal característicos deste padrão alimentar (óleos vegetais como óleo de soja, óleo de canola, nozes e sementes como as de linhaça) garantem a ingestão adequada de AGPI ω -3 e a adequação do rácio ω -6/ ω -3, promotor de um melhor perfil inflamatório comparativamente à dieta ocidental. A maior ingestão de Ácidos Gordos Polinsaturados ω -6 (AGPI ω -6) verificada nos padrões alimentares mais ocidentais favorece a produção de citocinas proinflamatórias e de fatores pro-coagulantes, os quais aumentam o risco de doenças crônicas como a *Diabetes Mellitus* (DM) e aterosclerose. De um modo geral, os AGPI ω -3, como o Ácido Eicosapentanoico (EPA) e Decosahexanoico (DHA) parecem apresentar propriedades anti-inflamatórias, enquanto que os AGPI ω -6 como o ácido araquidónico parecem mediar as reações inflamatórias (47,54).

Um estudo recente avaliou a composição plasmática de ácidos gordos (AGs) em doentes com IDCV *versus* controlos saudáveis, e a sua relação com a composição da MI, alimentação e parâmetros imunológicos (55). Os principais resultados obtidos foram os seguintes: (i) os doentes com IDCV tinham um perfil de AGs desfavorável com a redução das proporções de AGs plasmáticos EPA e DHA e do índice anti-inflamatório. (ii) níveis de AGPI ω -6 e Ácido Linoleico (AL) diminuídos nos doentes com IDCV que foram positivamente associados com a diversidade alfa dos microrganismos intestinais; (iii) rifaximina oral durante 2 semanas reduziu a diversidade microbiana intestinal e originou a redução dos AGPI ω -6; (iv) níveis séricos de IgG foram positivamente associados aos AGPI ω -3, DHA e índice de ω -3. (v) as proporções alteradas de AGPI ω -3 e ω -6 não pareceram estar relacionadas com a ingestão alimentar alterada, absorção intestinal ou presença de enteropatia na IDCV (55).

Existem muitas evidências dos potenciais efeitos benéficos do aumento da ingestão de AGPI ω -3 nas doenças autoimunes e metabólicas como a diabetes, obesidade e DCV, suportando que as proporções plasmáticas reduzidas de EPA e DHA e o índice de AGs anti-inflamatórios reduzido em doentes com IDCV podem representar um perfil menos favorável de AGs. Alguns estudos mais recentes focaram-se nos efeitos inflamatórios e nocivos dos AGPI ω -6, incluindo

o AL. Porém, são necessários mais estudos que expliquem o efeito da diminuição dos níveis de APGI ω -6 e AL, particularmente na IDCV(55).

Por outro lado, o facto dos níveis séricos de IgG se correlacionarem com um perfil favorável de AGs (AGPI ω -3, DHA, e índice ómega-3) sugere uma interação entre estes e a componente imunológica da IDCV. Contudo, são necessários mais estudos para investigar a relação entre a MI e o perfil de AGs, assim como as potenciais consequências clínicas da composição desfavorável em AGs na IDCV(55).

Os doentes com IDCV poderão apresentar um risco aumentado de intolerância à lactose em resultado da enteropatia tipo “*sprue*”, doença que afeta o intestino delgado e resulta em malabsorção. e que pode contribuir para a diarreia crónica(36,56). Torna-se necessário analisar a prevalência de intolerância à lactose nos doentes com IDCV e se a adoção de uma dieta isenta de lactose ou o uso de enzimas digestivas exógenas podem auxiliar na redução da sintomatologia GI. Sabe-se que os probióticos podem atuar na redução da sintomatologia GI em indivíduos com esta intolerância. Porém, faltam estudos que avaliem os potenciais efeitos benéficos dos probióticos na prevenção e tratamento da diarreia infecciosa aguda nos doentes com IDCV(43).

1.1.4. Estado Nutricional e IDCV

O peso corporal, em excesso ou abaixo do adequado para cada indivíduo, constitui um fator de risco modificável, influenciando a evolução e o risco de desenvolvimento de complicações nas IDP. Deste modo, torna-se fulcral conhecer a sua frequência nesta população de doentes.

Nas últimas décadas, a taxa de obesidade tem aumentado significativamente nos países ocidentais(57). Porém, desconhece-se a prevalência geral de obesidade na população com IDP e, como as diferenças no ganho de peso podem afetar o desenvolvimento destas imunodeficiências. O incremento da adiposidade tem sido associado à disfunção de base dos adipócitos e desregulação imune, que origina o aumento dos níveis de citocinas proinflamatórias circulantes como o TNF- α , IL-6 e IL-18. Este processo é complexo e depende da infiltração tecidual de linfócitos e macrófagos, não sendo evidente como ocorre nas várias formas de IDP.

Num estudo recente avaliou-se a prevalência geral de baixo peso e obesidade em 514 adultos e 653 crianças com IDP, com dados retirados da base de dados da *The United States Immunodeficiency Network* (USIDNET) - Rede de Imunodeficiências dos EUA. Demonstrou-se, pela primeira vez, a prevalência significativamente mais elevada de baixo peso em doentes adultos e pediátricos com IDP, quando comparados com os dados nacionais representativos da base de dados da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) - Pesquisa Nacional de Exames de Saúde e Nutrição(58). Nos adultos, a categoria primária de diagnóstico em doentes com baixo peso foi a IDCV, possivelmente pelo facto dos doentes adultos apresentarem como diagnóstico mais frequente neste estudo a IDCV (cerca de 66,9% da coorte) (57).

A totalidade dos doentes com IDP com afetação do trato GI encontra-se em risco aumentado de desenvolver malabsorção. A diarreia persistente ou intermitente tem sido descrita como o sintoma GI mais comum, sendo reportada como manifestação da IDCV em 9-60% dos casos. A diarreia crónica (quer por infeção ou inflamação), as mudanças histológicas no intestino e as infeções recorrentes podem diminuir a absorção e aumentar o gasto nutricional e metabólico dos indivíduos. *Malamut et al.* avaliaram 50 pacientes com IDCV e sintomas GI, tendo verificado malabsorção em 54% da coorte (2).

Deste modo, a avaliação inicial dos indivíduos com IDCV deve incluir a medição antropométrica da altura, peso corporal e posterior cálculo do IMC. Sugere-se o rastreio da deficiência em micronutrientes com a realização de testes séricos para: deficiência de ferro, ácido fólico, zinco, selénio, cobre, magnésio, cálcio assim como vitaminas A, B12, D, E e K.

Nos últimos anos a terapêutica com IgIV tem melhorado substancialmente a qualidade de vida dos doentes com IDCV. Porém, a incidência de infeções recorrentes e comorbidades (maioritariamente do trato GI) permanecem muito mais elevadas do que na população geral (6,32). Sabe-se que as infeções podem despoletar malnutrição em resultado da anorexia e diminuição da ingestão alimentar, do aumento das necessidades energéticas e das perdas intestinais de nutrientes. Ainda, a diarreia crónica persistente e malabsorção idiopática podem induzir malnutrição nestes indivíduos que pode contribuir para o aumento das infeções sistémicas através da permeabilidade intestinal, afetando negativamente o trofismo normal da mucosa intestinal (36).

De facto, as infeções repetidas estão associadas a uma série de eventos metabólicos causadores do balanço azotado negativo e, significativa perda de massa magra com depleção nutricional. Porém, os estudos que avaliem a prevalência de malnutrição em doentes com IDCV são escassos. Um estudo recente procedeu à avaliação antropométrica de 40 doentes com IDCV, tendo verificado que os pacientes com menos linfócitos TCD4⁺ circulantes (<300µl/l) e IgA não detetável apresentaram uma maior depleção nutricional em comparação com os doentes com níveis de TCD4⁺ normais e IgA sérica detetável. Além disso, a morbidade foi maior nos doentes com diagnóstico de IDCV e estado nutricional comprometido, sendo ainda maior naqueles doentes com concomitante alteração nos valores de água corporal, IMC, MG e Massa Isenta de Gordura (MIG) (18).

1.1.4.1. Défices Nutricionais na IDCV

O sistema de defesa imunológico para combater os microrganismos patogénicos engloba barreiras físicas e bioquímicas, células imunes especializadas e anticorpos específicos. Cada estágio da resposta imune depende da presença de determinados micronutrientes (45,54).

A resposta inflamatória é regulada pelas vitaminas A, C, D, E e B6, bem como pelo Ferro (Fe), Zinco (Zn) e cobre (Cu). As respostas imunes eficazes dependem sempre da presença destes micronutrientes em níveis ideais. A manutenção da integridade funcional e estrutural das células da mucosa é efetuada pelas vitaminas A, C, D, E B6, B12, B9, Fe e Zn (45,59). Parece

também que modulam as funções das células B ao promoverem a sua ativação e a produção de citocinas e anticorpos (47,48). Quando ocorrem défices destes micronutrientes, o sistema imune pode ser afetado e, os indivíduos ficam predispostos a infeções(59).

Os estudos recentes sugerem efeitos benéficos na diminuição do risco de infeções resultantes do aporte ótimo destes micronutrientes. A adesão à DM correlaciona-se diretamente com a ingestão diária de oligoelementos (Fe, Cu, Zn, Mo, Na, K, Ca, Mg) e de fatores que podem afetar a absorção de minerais como o zinco (47).

É importante atender ao risco de desenvolvimento de défices em micronutrientes nos doentes com IDCV devido às complicações inflamatórias ou autoimunes que afetam o intestino (2,26,31,56). De facto, um número significativo de indivíduos com IDCV e complicações concomitantes, apresentam sintomas GI como malabsorção, diarreia crónica e inflamação do intestino delgado. Estes sintomas podem comprometer a absorção de micronutrientes como a vitamina A e o zinco, essenciais para a função imune(60).

Relativamente à vitamina A, sabe-se que está envolvida na função imune normal e manutenção da integridade da mucosa através de efeitos complexos na diferenciação celular. Desempenha um papel importante na prevenção de infeções respiratórias agudas e diarreias, e pode desempenhar uma função protetora na prevenção de mudanças inflamatórias do epitélio respiratório, o que é fulcral dado que mais de 95% dos doentes com IDCV apresenta infeções sinopulmonares recorrentes. A deficiência em vitamina A despoleta um desequilíbrio das células Th com excesso de Th1 e função insuficiente das Th2. Por sua vez, altos níveis de vitamina A alimentar promovem a produção pelas Th2 de citocinas (IL-4, IL-10) e as respostas da IgA bem com a diminuição da produção de citocinas (TNF- α , IL-2) pelas Th1. Nos doentes com IDCV pode verificar-se um aumento do *stress* oxidativo na circulação e vias respiratórias e, os níveis baixos de vitamina A antioxidante podem aumentar o efeito do *stress* oxidativo existente nestes doentes(61).

Num estudo que incluiu 19 doentes com IDCV e 15 indivíduos saudáveis demonstrou-se que as concentrações séricas de Vitamina A foram significativamente mais baixas do que no grupo-controlo (61).

As formas ativas da vitamina A são o retinol, retinaldeído e ácido retinoico, as quais desempenham um papel fulcral no sistema imune, incluindo a imunidade da mucosa(62,63). Alguns estudos têm demonstrado menores níveis de retinol nos doentes com IDCV do que nos controlos saudáveis bem como uma correlação inversa entre os níveis de vitamina A e os marcadores de ativação imune (63,64). Ainda, estudos recentes sugeriram o papel importante do ácido retinoico nos linfócitos T, dado o seu papel no mecanismo de autorregulação das funções proinflamatórias e anti-inflamatórias no trato GI. Os doentes com imunodeficiência primária apresentam também frequentemente défice de β -caroteno, o qual tem um papel importante no sistema imune (62).

No que concerne à deficiência de Zn esta causa atrofia tímica severa que compromete a resposta dos linfócitos T, originando depleção das células B, principalmente através de processos apoptóticos (62).

Num estudo recente compararam-se os níveis de retinol, beta-caroteno (β -caroteno) e zinco entre 17 pacientes com diagnóstico confirmado de IDCV e 17 controlos saudáveis. Verificou-se que os níveis médios de retinol séricos bem como os níveis de zinco sérico e eritrocitário foram significativamente menores nos doentes em comparação com o grupo-controlo, possivelmente devido à malabsorção e processos inflamatórios crónicos. Por outro lado, os níveis de β -caroteno foram semelhantes em doentes e controlos (60). Nestes doentes com IDCV as infeções repetidas poderão ter um papel nos níveis baixos de retinol observados. Ainda, os níveis deficitários de zinco também afetam negativamente a mobilização intestinal do retinol. Os níveis diminuídos de zinco sérico detetados nos doentes podem refletir depleção aguda ao invés dos níveis baixos de zinco eritrocitário que refletem estados de deficiência crónicos. Mais uma vez, a inflamação crónica e infeções recorrentes comuns em indivíduos com IDCV deverão desempenhar um papel na depleção. Os níveis de zinco diminuídos podem dever-se também à sua redistribuição no organismo resultante da inflamação, indicando a possibilidade de menor resposta à suplementação com Zn em doentes com níveis aumentados de marcadores inflamatórios. A definição de uma estratégia de suplementação com Zn torna-se difícil dado que (i) as recomendações direcionam-se a indivíduos não afetados por doenças crónicas; (ii) os doentes com níveis baixos de Zn apresentam um estado inflamatório alterado; (iii) número limitado de marcadores bioquímicos para uma avaliação mais ampla dos níveis de zinco(60).

No que diz respeito ao selénio (Se) é reconhecida a sua importância na defesa antioxidante que integra uma parte importante das selenoproteínas. O Se providencia proteção contra a dislipidemia e Doença Cardiovascular (DCV) dado o seu papel na defesa antioxidante mediado pela família da Glutathione Peroxidase (GPX) que reduz a formação de hidroperóxidos de fosfolípidos e de esteres de colesterol e, previne a sedimentação da *Low density lipoprotein* (LDL), lipoproteína de baixa densidade, oxidada, atrasando o processo de formação aterosclerótico (65). A IDCV é caracterizada por marcadores inflamatórios aumentados e concentrações diminuídas da *High Density Lipoprotein* (HDL-c), e Apolipoproteína A-1 (apo A-1), o que sugere uma predisposição destes doentes para o risco de desenvolvimento de DCV. Um estudo transversal pioneiro procurou descrever em 32 doentes com IDCV, os níveis plasmáticos de Se, a atividade da GPX eritrocitária e relacioná-los com os biomarcadores do estado lipídico. Verificaram que os pacientes com IDCV apresentaram valores significativamente menores de Se plasmático e de atividade da GPX, maiores concentrações de LDL oxidado e menores níveis de Apo-A1, comparativamente aos controlos saudáveis, sugerindo *stress* oxidativo e risco cardiovascular(65). As infeções bacterianas são associadas com a redução das concentrações de selénio sérico e, os estudos acerca da sua suplementação demonstraram resultados favoráveis. Ainda, muitas bactérias podem também sintetizar selenocisteína, o que indica que as selenoproteínas podem desempenhar um papel na fisiologia bacteriana. Da mesma forma, a composição da MI do hospedeiro é igualmente regulada pelo Se proveniente da dieta. Ora, as bactérias patogénicas, a MI e as células do

sistema imune do hospedeiro podem competir pelo Se, o que torna a deficiência em Se nos indivíduos com IDCV mais alarmante(65).

Efetivamente em certos subgrupos de doentes com IDCV há evidências de *stress* oxidativo aumentado (66). Um estudo avaliou 20 doentes com IDCV e 16 indivíduos-controlo saudáveis, suportando a associação entre o *stress* oxidativo aumentado e a ativação continuada do sistema imune na patogénese da IDCV bem como em determinadas manifestações clínicas dos subgrupos de doentes com IDCV (66).Verificaram uma diminuição acentuada nos níveis de vitamina E e β -caroteno, contrariamente ao aumento marcado nos níveis séricos de homocisteína-reduzida nos pacientes com IDCV. Estes resultados sugeriram que a diminuição de vitaminas pode dever-se em parte, à sua utilização aumentada, em consequência de um estado de *stress* oxidativo acentuado. Por outro lado, a deficiência destas vitaminas tem prejudicado várias funções do sistema imune relevantes na IDCV, desde a produção de anticorpos à imunidade da mucosa(67).

A homocisteína tem sido alvo de estudos dado que a hiperhomocisteinemia é um fator de risco para o início precoce de DCV através de mecanismos induzidos por *stress* oxidativo. Também o resultado obtido de níveis aumentados de homocisteína-reduzida plasmática nos doentes com IDCV, sem a simultânea elevação de outras espécies de homocisteína, correlacionada com os baixos níveis de vitamina E e o aumento da peroxidação lipídica, sugere que este desequilíbrio no metabolismo da homocisteína pode estar relacionado com o aumento do *stress* oxidativo (66).

Dado que o metabolismo da homocisteína depende da vitamina B6, os níveis aumentados de homocisteína podem resultar da deficiência em vitamina B6. Como nos restantes micronutrientes, a deficiência de vitamina B6 pode ser causada por malabsorção e, parece estar associada a imunodeficiência(68).

Num estudo avaliaram-se 54 doentes com IDCV tendo-se verificado uma diminuição dos níveis plasmáticos de B6 em 17 pacientes. Os autores sugeriram que o rastreio dos níveis de vitamina B6 seria adequado em doentes com IDCV, dado que esta vitamina parece ocupar um papel na prevenção de aterosclerose através da sua influência nos níveis de homocisteína (69).

Relativamente à vitamina D, esta apresenta inúmeras funções no sistema imune, entre as quais, a modulação de macrófagos, monócitos, células dendríticas e células B e T. Um estudo transversal recente avaliou em 24 doentes de ambos os sexos com IDCV (n=15) ou ataxia-telangiectasia (A-T) (n=9) e 24 controlos saudáveis os níveis séricos de vitamina D, procurando relacioná-los com a composição corporal, marcadores inflamatórios e de metabolismo ósseo. A deficiência em 25 *Hydroxyvitamin D* (25(OH)D) foi detetada em 2 doentes com IDCV (13%) e 4 com A-T (44%). Ainda, 9 doentes com IDCV (60%) e 6 com A-T (66,7%) apresentaram excesso de peso e baixo peso, respetivamente.

Verificou-se uma correlação negativa entre vitamina D e MG no grupo com IDCV e, entre MG e IMC nos doentes com A-T. A vitamina D foi negativamente associada com a percentagem de gordura total nos doentes (70).

Os estudos acerca da composição corporal em indivíduos com IDCV são escassos. Um estudo que incluiu 24 doentes, 18 com IDCV, e 6 outros com agamaglobulinemia, detetou que 8/24 (33,3%) apresentou IMC elevado e que 17/24 (70,8%) tinha elevada MG (70). Do mesmo modo, este estudo verificou resultados semelhantes no que concerne à composição corporal dado que os doentes com IDCV apresentaram maiores níveis de massa magra e MG quando comparados com os controlos. Os níveis baixos de 25(OH)D encontram-se em indivíduos obesos. Porém, este estudo apresentou algumas limitações como a colheita dos níveis de 25(OH)D ter sido efetuado em estações do ano distintas, o que impossibilita perceber se a deficiência em vitamina D tem qualquer relação com a doença primária(70). Também detetaram uma relação inversa das concentrações de 25(OH)D com a concentração de gordura corporal(71).

Por todos os aspetos referidos, a IDCV é uma patologia com um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes, estando descrito que estes doentes apresentam menor funcionamento físico e social que os indivíduos saudáveis. (7,72).

No que diz respeito ao EN e a IDCV os estudos existentes apontam estes indivíduos como um grupo vulnerável a desnutrição e/ou sarcopenia devido ao estado infeccioso recorrente, às inúmeras complicações associadas à digestão e absorção de nutrientes e, também às interações e/ou efeitos secundários da terapêutica farmacológica (15,18,73).

Contudo, os estudos existentes acerca do EN destes indivíduos continuam escassos, especialmente com uma adequada caracterização da condição clínica em relação ao EN. Adicionalmente, até à data, o papel de uma intervenção dietética na gestão das complicações intestinais e impacto na qualidade da vida de doentes com IDCV não foi ainda descrito

Nesse sentido, este trabalho pretende contribuir para caracterizar o estado nutricional, a incidência de intolerâncias alimentares, avaliar a composição corporal, a presença de sintomas GI e a qualidade de vida dos indivíduos com IDCV, nos momentos pré e pós aconselhamento alimentar individualizado.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o estado nutricional de um grupo de doentes adultos com IDCV.

2.2. Objetivos Específicos

- a) Efetuar a caracterização sociodemográfica (sexo, idade), enumerar os antecedentes e dados clínicos dos doentes com IDCV;
- b) Caracterizar o padrão alimentar e ingestão nutricional dos doentes, qualitativa e quantitativamente;
- c) Avaliar a presença de intolerâncias alimentares;
- d) Recolher dados antropométricos (altura, peso, IMC, PB, PC e PA) e de composição corporal;
- e) Caracterizar a qualidade de vida dos doentes no início e final do estudo;
- f) Avaliar a adesão dos doentes a uma Dieta do tipo Mediterrâneo nos dois momentos do estudo;
- g) Avaliar a sintomatologia GI dos indivíduos da amostra nos dois momentos do estudo;
- h) Explorar o possível impacto da terapêutica alimentar e nutricional na composição corporal, adesão à dieta mediterrânica, sintomatologia GI quando presente e qualidade de vida dos indivíduos.

3. METODOLOGIA

3.1. Tipo de Estudo

Estudo analítico descritivo e exploratório, observacional, longitudinal.

3.2. Processo de amostragem

3.2.1. Critérios de inclusão

- a) Indivíduos com idade compreendida entre 18 e 80 anos;
- b) Diagnóstico de IDCV conforme proposto por *Ameratunga et al.* (2013) (21);
- c) Seguimento regular em regime de ambulatório no Hospital de Dia de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN), EPE;

3.2.2. Critérios de exclusão

- a) Doentes grávidas;
- b) Diagnóstico de IDCV por confirmar;
- c) Doentes em que não seja possível obter o consentimento informado;
- d) Doentes que necessitem de hospitalização durante o estudo.

3.2.3. Amostra

O processo de amostragem seguiu uma metodologia não probabilística por conveniência.

3.3. Fase de Intervenção: procedimentos e materiais utilizados

Os indivíduos foram avaliados e acompanhados presencialmente em dois momentos distintos, a avaliação inicial e final do estudo. O desenho e metodologia do estudo, encontram-se resumidos na Figura 1.

Gráfico 1-Metodologia da intervenção: parâmetros avaliados

Indivíduos com diagnóstico de IDCV

MOMENTO I- AVALIAÇÃO INICIAL

RECOLHA DE DADOS

- **Dados sociodemográficos** (sexo, idade);
- **Atividade física e ingestão hídrica;**
- **Antecedentes pessoais e familiares;**
- **Medicação/suplementação habitual;**
- **Alergias/intolerâncias alimentares;**
- **Dados bioquímicos** (recolhidos no dia da avaliação ou disponíveis no histórico recente do doente);
- **Caracterização da doença** (idade de início dos sintomas, data do diagnóstico e data de início da terapêutica com reposição de Imunoglobulina);
- **Complicações decorrentes da IDCV** (má absorção, inflamação granulomatosa sistémica, pneumonia intersticial linfocítica, esplenomegalia, bronquiectasias, carcinoma gástrico e linfoma);

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

- **Parâmetros antropométricos** - Peso corporal, Estatura, IMC, Prega cutânea tricipita, Perímetros (cintura, anca e braço direito);
- **Composição corporal**- Bioimpedância elétrica (BIA)

AVALIAÇÃO DA SINTOMATOLOGIA GASTROINTESTINAL (GI): Aplicação do questionário “*The gastrointestinal symptom rating scale (GSRS)*”

AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR

- Aplicação de questionário “*Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)*, versão portuguesa” para avaliar a adesão à dieta mediterrânica (DM);
- *Recall* às 24h anteriores;
- Registo alimentar de 3 dias não consecutivos;

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA (Qov): Aplicação do questionário “*CVID_QoL questionnaire*”

INTERVENÇÃO ALIMENTAR E NUTRICIONAL

Recomendações alimentares e/ou Plano Alimentar Individualizado (PAI)

3 MESES

MOMENTO II- AVALIAÇÃO FINAL

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

AVALIAÇÃO DA SINTOMATOLOGIA GASTROINTESTINAL (GI): Aplicação do questionário “*The gastrointestinal symptom rating scale (GSRS)*”

AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR

- Aplicação de questionário “*Mediterranean Diet Adherence Screener*” (MEDAS), versão portuguesa” para avaliar a adesão à dieta mediterrânica (DM);
- *Recall* às 24h anteriores;
- Registo alimentar de 3 dias não consecutivos;

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA (Qov): Aplicação do questionário “*CVID_QoL questionnaire*”

3.3.1. Baseline/Avaliação inicial- Descrição geral dos procedimentos

Após referenciação e obtenção de consentimento, os indivíduos foram contactados pela investigadora principal, para agendamento da primeira avaliação. As primeiras avaliações foram agendadas para os dias de tratamento ou de consulta no Hospital de Dia de Imunoalergologia. Todos os doentes receberam um documento informativo do estudo (Anexo 1) com uma explicação geral do estudo, dos seus objetivos, condições necessárias e importância da sua realização. Os doentes que aceitaram participar no estudo após esclarecimento, assinaram o Consentimento Informado, Livre e Esclarecido (Anexo 2).

a) Antropometria e composição corporal

No que diz respeito à recolha de parâmetros antropométricos efetuou-se a medição da estatura, peso e perímetros (cintura, anca e braço direito). A composição corporal foi avaliada através do método de BIA elétrica tetrapolar *BodyStat QuadScan 4000*, com avaliação de: IMC, índice de Massa Isenta de Gordura (IMIG), o índice de Massa Gorda (IMG), o rácio cintura/anca; MG (em percentagem e em kg), Massa Magra (em percentagem e em kg), o peso magro seco (kg), a Água Corporal Total (ACT) (em percentagem e em litros), a Água Extracelular (em percentagem); a Água Intracelular (em percentagem), os valores de impedância a 5,50, 100 e 200 kHz; resistência a 50kHz, de reatância a 50 kHz e o ângulo de fase a 50kHz.

Para a realização da BIA os participantes foram instruídos quanto às condições prévias necessárias: (i) não ingestão de água e/ou alimentos nas 4h a 5h prévias ao teste; (ii) ausência da prática de exercício físico nas 12h anteriores ao teste; (iii) sem consumo de cafeína ou álcool nas 24h anteriores ao teste; (iv) as mulheres não podiam estar menstruadas; (v) sem toma de fármacos diuréticos.

A estatura (m) e o peso (kg) foram medidas com recurso a um estadiómetro e balança digital de acordo com os procedimentos da Norma 017/2013 (74). Depois de obtidos estes valores o IMC (kg/m²) foi calculado e classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)(75–77).

Relativamente à medição de pregas cutâneas, estas permitem avaliar a gordura subcutânea, com recurso a lipocalibrador. A prega cutânea avaliada foi a tricipital e, a metodologia de medição baseou-se no protocolo da *International Society of the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK) (78) proposto por Ross e Marfell-jones em 1991.

Além disso com o objetivo de reunir mais informações direcionadas ao padrão de distribuição regional da gordura corporal foram medidos o PC, o PA de acordo com a Norma 017/2013 e o perímetro/circunferência do braço de acordo com o protocolo ISAK. O PB de cada indivíduo foi comparado com os valores de referência do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), presentes na tabela de referência de Frisancho (79).

A adequação do PB foi determinada através da equação:

$$\text{Adequação do PB (\%)} = \frac{\text{PB obtido}}{\text{PB percentil 50}} \times 100$$

O estado nutricional classificou-se de acordo a Tabela 1, seguindo o critério descrito por Blackburn e Thornton (80).

Tabela 1- Estado Nutricional segundo o PB

	Desnutrição grave	Desnutrição moderada	Desnutrição ligeira	Eutrofia	Excesso de peso	Obesidade
PB	<70%	70-80%	80-90%	90-110%	110-120%	>120%

O PB é o parâmetro antropométrico recomendado pela OMS para a estimativa da proteína muscular esquelética total, representando o somatório das áreas constituídas pelos tecidos ósseos, musculares e gordurosos do braço. O PB juntamente com a prega cutânea tricipital (PCT) permitiu calcular a circunferência/área muscular do braço corrigida (CMB_c).

A PCT de cada indivíduo foi comparada com os valores de referência do NHANES, presentes na tabela de referência de Frisancho. No que concerne à adequação da PCT (%) esta foi obtida através da equação:

$$\text{Adequação da PCT (\%)} = \text{PCT obtida} \frac{\text{PCT obtida}}{\text{PCT percentil 50}} \times 100$$

O estado nutricional de acordo com a Adequação da PCT, classificou-se como representado na Tabela 2.

Tabela 2- Estado Nutricional segundo a PCT

	Desnutrição grave	Desnutrição moderada	Desnutrição ligeira	Eutrofia	Excesso de peso	Obesidade
PCT	<70%	70-80%	80-90%	90-110%	110-120 %	>120%

A CMB_c foi usada porque a circunferência muscular do braço (CMB) sobrestima a área muscular do braço real em 15 a 20%, sendo que a CMB_c corrige a massa óssea e reflete de forma mais adequada as mudanças no tecido muscular. Assim, a CMB_c é útil como indicador do bom estado nutricional em indivíduos mais velhos quando associada a outras técnicas

antropométricas como o peso e altura. A CMB_c usa o PB e a PCT (mm) do braço direito, permitindo identificar indivíduos em desnutrição (81).

A CMB_c foi calculada de acordo com as seguintes equações:

$$\text{CMB}_c \text{ para homens} = \frac{[\text{CB (cm)} - \pi \times (\text{PCT (mm)} \div 10)]^2}{4\pi} - 10$$

$$\text{CMB}_c \text{ para mulheres} = \frac{[\text{CB (cm)} - \pi \times (\text{PCT (mm)} \div 10)]^2}{4\pi} - 6,5$$

Foi efetuada a comparação da CMB_c de cada indivíduo com os valores de referência do NHANES, demonstrados na tabela de referência de *Frisancho*.

A adequação da CMB_c foi determinada através da equação:

$$\text{Adequação da CMB}_c = \text{CMB}_c \frac{\text{CMB}_c \text{ obtida}}{\text{CMB}_c \text{ percentil 50}} \times 100$$

O estado nutricional com base na CMB_c classificou-se de acordo com a tabela 3.

Tabela 3- Estado Nutricional segundo a CMB_c

	Desnutrição grave	Desnutrição moderada	Desnutrição ligeira	Eutrofia
CMB_c	<70%	70-80%	80-90%	>90%

b) Sintomatologia Gastrointestinal (GI)

Todos os indivíduos da amostra preencheram um questionário de avaliação da sintomatologia GI, o questionário GSRS versão traduzida e validada para português do Brasil- Anexo 3. Este questionário de autopreenchimento contém 15 questões, divididas em 5 domínios que compreendem o sistema GI: diarreia (fezes líquidas, diarreia e urgência para evacuar), obstipação (evacuação incompleta, fezes duras), dor abdominal (dor, dores de fome e náuseas), refluxo gástrico (azia e regurgitação ácida) e indigestão (flatulência, eructação, distensão abdominal). As respostas são organizadas de acordo com uma escala de *Likert* de 7 pontos, na qual o “1” indica ausência e o “7” uma alta frequência ou intensidade de sintomas (82).

c) Qualidade de vida- “CVID_QoL questionnaire”

A totalidade dos indivíduos da amostra preencheu um questionário de avaliação da qualidade de vida, validado em português, o “CVID_QoL questionnaire”- Anexo 4. A escala de respostas inclui uma escala de 5 pontos, com 0= “nunca” e 4= “sempre”, com os valores mais altos geralmente indicadores de incapacidade. Este questionário avalia 3 dimensões: “funcionamento emocional” que inclui 19 itens, “sintomas GI e de pele” que inclui 4 itens e de “funcionamento relacional” com 9 itens. O score final pode variar de 0 a 128 pontos, sendo 0 pontos indicativo de ausência de incapacidade e 128 pontos correspondente a máxima incapacidade associada à doença(83).

d) Ingestão alimentar

No que concerne aos dados inerentes à ingestão alimentar efetuou-se a anamnese alimentar com recurso à aplicação do questionário às 24h precedentes (com registo de dados do comportamento alimentar como gostos, preferências e relação com a comida) e ao preenchimento de um registo alimentar de 3 dias não consecutivos. O registo alimentar de 3 dias não consecutivos, com 2 dias de semana e 1 dia de fim de semana foi entregue ao participante para posterior preenchimento.

Ainda, foi entregue a cada participante, o questionário MEDAS, versão portuguesa- Anexo 5- para avaliar a adesão à DM. O questionário inclui 14 componentes: uso de azeite na confeção, azeite, hortícolas, fruta, carne vermelha e produtos cárneos, manteiga/margarina/natas, bebidas açucaradas, gaseificadas, vinho, leguminosas, pescado/marisco, doces/bolachas/bolos comerciais, oleaginosas, preferência por carnes brancas e refogados à base de tomate. A resposta a cada um dos 14 itens é pontuada com 1 no caso de cumprir os critérios definidos como característicos deste tipo de alimentação (variação de pontuação final entre 0-14 pontos). Uma boa adesão à DM é considerada com uma pontuação igual ou superior a 10 (84).

e) Intervenção alimentar

Todos os participantes no estudo receberam um Aconselhamento Alimentar (AA) com orientações gerais para uma alimentação equilibrada do ponto de vista alimentar e nutricional, de acordo com os princípios da DM.

O AA foi ajustado a cada indivíduo, de acordo com os dados de ingestão alimentar e a presença de sintomatologia GI podendo ser direcionados para perda de peso e/ou diminuição de massa gorda e/ou aumento de massa muscular. Os doentes da amostra com sintomatologia GI característica de obstipação e/ou diarreia receberam também recomendações alimentares específicas, no sentido de diminuir a frequência destes episódios e sintomas associados.

Alguns doentes apresentaram motivação, disponibilidade e capacidade de seguirem também um Plano Alimentar Individualizado (PAI). O PAI atende aos parâmetros antropométricos recolhidos (MG, MM e IMC) estruturando-se de acordo com a condição clínica

do doente e as necessidades energéticas diárias calculadas (segundo a equação de *Harris and Benedict*) (85).

Dado os constrangimentos associados à prática clínica decorrentes da pandemia Covid-19 e atendendo a imunodepressão dos indivíduos avaliados, optou-se pela monitorização por via telefónica e/ou correio eletrónico, sendo efetuadas as sugestões e/ou alterações ao AA ou PAI necessárias.

3.3.2. Momento II

No segundo momento de avaliação avaliou-se a evolução da sintomatologia GI e da qualidade de vida. Com a Anamnese alimentar, a aplicação do *Recall* às 24h anteriores e o preenchimento do registo alimentar de 3 dias não consecutivos avaliou-se a adoção das recomendações alimentares fornecidas na primeira avaliação.

Repetiu-se a avaliação dos parâmetros efetuados no 1.º momento, utilizando-se as mesmas ferramentas, metodologia e questionários.

3.4. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com recurso a medidas de estatística descritiva e estatística inferencial, tendo sido considerado para este último caso um nível de significância de $\alpha=0,05$. Os dados foram analisados através do *software* estatístico Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 26.

Recorreu-se ao teste de *Shapiro-Wilk* para testar a normalidade de todas as variáveis em estudo. No sentido de avaliar a evolução dos resultados nos diferentes momentos de avaliação, para o mesmo grupo de estudo, aplicou-se o teste T para duas amostras emparelhadas ou o teste não paramétrico de *Wilcoxon*, quando rejeitada a hipótese de normalidade da distribuição.

Os resultados estão apresentados como média \pm desvio-padrão quando a variável quantitativa segue uma distribuição normal ou em alternativa mediana (distância interquartil padrão). As variáveis qualitativas são expressas como n (%).

Em ambos os momentos de avaliação efetuaram-se o estudo da relação entre variáveis. Nas variáveis quantitativas e qualitativas ordinais recorreu-se ao teste paramétrico ANOVA ou *Kruskal-Wallis* não paramétrico quando rejeitada a hipótese de normalidade da distribuição. Em variáveis qualitativas ordinais utilizou-se a correlação de *Spearman*. Em variáveis quantitativas escalares recorreu-se à correlação de *Pearson*.

4. Resultados

4.1. Caracterização inicial da amostra quanto às variáveis em estudo

Dado que 5 indivíduos não consentiram em participar, a amostra em estudo foi constituída por 34 indivíduos com diagnóstico de IDCV. Com o objetivo de avaliar as características gerais da amostra, efetuou-se uma análise descritiva inicial, englobando a totalidade dos indivíduos em estudo com diagnóstico de IDCV.

4.1.1. Dados sociodemográficos, clínicos e antropométricos

A amostra deste estudo é constituída por 34 indivíduos, dos quais 20 do sexo feminino (58,8%) e 14 (41,2%) do sexo masculino. A idade média dos indivíduos foi de $48,3 \pm 13,4$ anos (27-79 anos). Acerca da distribuição dos participantes por faixas etárias verifica-se que: 5 indivíduos se encontram na faixa dos [18,34] anos, 14 indivíduos na faixa dos [35-49] anos, 9 indivíduos na dos [50-64] anos e 6 indivíduos na dos [65-80] anos. Relativamente à atividade profissional, a maioria dos indivíduos é profissionalmente ativo (76,5%; n=26), os reformados representam 17.6% (n=6) da amostra, seguidos pelo desempregado (2,9%; n=1) e baixa médica (2,9%, n=1).

Quanto aos parâmetros bioquímicos recolhidos no primeiro momento de avaliação, verificou-se uma prevalência de indivíduos com valores adequados (dentro do intervalo normal) para zinco, ferro, vitamina D e vitamina B12 (tabela 4).

Relativamente aos valores de IgG recolhidos nos 34 participantes, a maioria dos indivíduos (n=33, 97,1 %) apresenta valores compreendidos no intervalo de referência (700-1600 mg/dl). Os valores de IgA são inferiores aos níveis de referência (70-400 mg/dl) em 33 indivíduos (97,1%). Os valores de IgM são menores que o nível inferior de referência (40-230mg/dl) em 26 indivíduos (76,5%). No que concerne ao biomarcador validado, calprotectina fecal, o valor foi recolhido em 17 participantes encontrando-se acima dos níveis de referência em 16 indivíduos (94,1%) o que pressupõe um estado inflamatório intestinal.

Tabela 4- Parâmetros bioquímicos

Variável (n)	Parâmetros bioquímicos- <i>baseline</i>
Linfócitos T CD4⁺ (n=30) (20-59%) ¹	37,7 ± 10,8
Linfócitos T CD8⁺ (n=30) (19-48%) ¹	35,4 ± 14
IgG (n=34) (700-1600 mg/dl) ¹	1004,8 ± 180,8
IgA (n=34) (70-400 mg/dl) ¹	14 ± 27,7
IgM (n=34) (40-230 mg/dl) ¹	31,3 ± 53,9
Zinco (n=23) (10,7-18,3 mmol/l) ¹	11,1 ± 2,6
Vitamina D (n=24) (>20 ng/ml nível adequado na população em geral) ¹	29,5 ± 11,1
Cálcio (n=25) (8,6-10,2 mg/dl) ¹	9,2 ± 2,6
Ferro (n=22) (33-193 µg/dl) ¹	74,7 ± 29,6
Vitamina B12 (n=23) (195-770 µg/ml) ¹	655,6 ± 357,9

¹ valores de referência

Relativamente ao início das manifestações clínicas, numa primeira fase a maioria dos indivíduos apresentaram infeções respiratórias do trato superior e/ou inferior (n=19, 55,9%), sendo que destes 14 possuem histórico de pneumonias recorrentes, tendo a maioria necessitado de internamento hospitalar em algum dos episódios.

Outros indivíduos apresentaram episódios de diarreia recorrente com perda ponderal superior a 10% do peso (n=16, 47,1%). Apenas 2 (5,9%) doentes apresentam histórico de Linfoma não-Hodgkin.

Observou-se que a totalidade dos indivíduos apresentou pelo menos uma comorbidade diagnosticada, entre as quais perturbações pulmonares e respiratórias como bronquiectasias (n=17; 50%), rinosinusite crónica (n=21; 61,8%), pneumonia (n=8; 23,5%); perturbações gastrointestinais como doença inflamatória intestinal (duodenite, ileíte, Doença de Crohn), refluxo gastroesofágico, gastrite crónica, diarreia crónica, má absorção, giardíase intestinal crónica (n= 25; 73,5%) e, perturbações imunes tais como trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, purpura trombocitopénica autoimune e idiopática (n=8; 23,5%). A terapêutica com reposição de IgIV ou subcutânea IgSC iniciou-se na maioria dos indivíduos há mais de 10 anos em 25,7% (n=13), entre 4 e 10 anos em 40% (n=13), e há menos de 4 anos em 14,7% (n=8).

No que diz respeito ao peso corporal o valor médio da amostra foi de $67,2 \pm 12,7$ kg (47,5-97,2kg). O IMC médio da amostra foi de $23,3 \pm 3,4$, (18,7- 30,6kg/m²). De acordo com o IMC, 3 indivíduos (8,8%) encontram-se com baixo peso, 22 com peso normal (64,7%), 7 com pré-obesidade (20,6%) e 2 (5,9%) com obesidade.

Os dados da avaliação antropométrica inicial em função do sexo dos participantes apresentam-se na Tabela 5.

Tabela 5- Caracterização de dados antropométricos- *Baseline*

Variável	Caracterização antropométrica no <i>Baseline</i>	
	Sexo Feminino (n=20)	Sexo Masculino (n=14)
Perímetro Cintura (cm)	82,1 ± 12,6	89,6 ± 10,97
Perímetro Anca (cm)	99,7 ± 9,4	99,9± 6,8
Rácio Perímetro cintura /	0,8 ± 0,09	0,9± 0,06
Massa Gorda Corporal (kg)	22,4 ± 7,9	15,3 ± 5,3
Massa Magra (kg)	40,1 ± 6,1	58,9 ± 8,3
Massa Gorda Corporal (%)	34,7 ± 8,4	20,2 ± 4,5
Saudável (n; %)	4 (33,3)	8 (66,6)
Elevada (n; %)	5 (45,5)	6 (54,5)
Obesidade (n; %)	11 (100)	0 (0)
Água Corporal Total (ACT)	50,2 ± 6,5	58,3 ± 5,4
Perímetro Braço direito (cm)	27,3 ± 1,61	30 ± 5,5
Adequação PB		
Desnutrição Ligeira (n; %)	8 (61.5)	5 (38.5)
Desnutrição Moderada (n; %)	3 (42.9)	4 (57.1)
Eutrofia (n; %)	8 (66.7)	4 (33.3)
Excesso de Peso (n; %)	1 (50)	1 (50)
Prega cutânea tricipital	19 ±1,4	13,4± 3,6
Adequação PCT¹		
Desnutrição Ligeira (n; %)	6 (75)	2 (25)
Desnutrição Moderada (n; %)	5 (71.4)	2 (28.6)
Desnutrição Grave (n; %)	5 (71.4)	2 (28.6)
Eutrofia (n; %)	3 (37.5)	5 (62.5)
Excesso de Peso (n; %)	1 (100)	0 (0)
Obesidade (n; %)	0 (0)	2 (100)
Adequação CMB_c		
Desnutrição Ligeira (n; %)	5 (100)	0 (0)
Desnutrição Moderada (n; %)	3 (75)	1 (25)
Desnutrição Grave (n; %)	7 (41.2)	10 (58.8)
Eutrofia (n; %)	5 (71.4)	2 (28.6)

¹ A medição da prega tricipital não foi efetuada num participante do sexo masculino, não tendo sido calculada a CMB_c para esse indivíduo.

No que concerne ao perímetro da cintura o valor médio foi superior no sexo masculino ($89,6 \pm 10,9$ cm vs $82,1 \pm 12,6$; $p=0,71$) bem como o perímetro da anca ($99,9 \pm 6,8$ vs $99,7 \pm 9,4$; $p=0,57$), mas ambos sem significado estatístico. Da mesma forma o rácio perímetro cintura/anca foi superior no sexo masculino ($0,9 \pm 0,06$ vs $0,8 \pm 0,09$, $p=0,006$), sendo as diferenças significativamente estatísticas.

Em ambos os sexos, o risco de complicações metabólicas encontrou-se muito próximo dos limites para risco muito aumentado.

Por sua vez, a MG (kg) foi superior no sexo feminino comparativamente ao sexo masculino ($22,4 \pm 1,8$ kg vs. $15,3 \pm 1,4$ kg; $p=0,006$). Já a MM (kg) foi superior nos participantes do sexo masculino comparativamente ao sexo feminino ($58,9 \pm 8,3$ kg vs. $40,1 \pm 6,1$ kg; $p<0,001$).

O EN predominante de acordo com os valores de adequação do PB foi a desnutrição ligeira ($n=13$), seguidamente de eutrofia ($n=12$), desnutrição moderada ($n=7$) e, por fim excesso de peso ($n=2$). O EN predominante de acordo com os valores da adequação de CMB_c obtidos foi a desnutrição grave ($n=17$). Já atendendo à adequação da PCT verificou-se predomínio de eutrofia e desnutrição ligeira ($n=8$, para ambos). A percentagem média de ACT encontrava-se dentro dos valores normais para ambos os sexos.

Relativamente à adequação do PB, adequação da CMB_c e adequação da PCT, não se verificam associações entre o estado nutricional e o sexo, após aplicação do Teste exato de Fisher ($p=0,762$, $p=0,08$, $p=0,269$, respetivamente).

4.1.2. Hábitos Alimentares e Ingestão Nutricional

4.1.2.1. Caracterização geral de hábitos alimentares

De acordo com a anamnese alimentar e o *Recall* 24h efetuado aos indivíduos no 1º momento de avaliação conseguiu-se efetuar uma caracterização geral dos seus hábitos e restrições alimentares- Tabela 6.

Deste modo, no momento inicial de avaliação, 10 indivíduos mencionaram manter algum tipo de restrição alimentar, motivada por sintomas gástricos ou desconforto intestinal ($n=10$; 29,4%). Apenas 8,8% ($n=3$) apresentava algum tipo de alergia ou intolerância alimentar clinicamente diagnosticada. Relativamente ao uso de suplementos alimentares a maioria dos elementos da amostra relatou o uso regular de suplementos vitamínicos/minerais (82,3%; $n=28$), sendo estes prescritos pela equipa clínica. Também 2 (5,9%) indivíduos relataram a toma regular de pré/probióticos e, 6 (16,7%) indivíduos sem qualquer toma diária de suplementação. Acerca da Atividade Física (AF), 8 indivíduos tinham uma AF intensa (23,53%), 11 com AF moderada (32,35%) e 15 indivíduos com AF nula (44,12%).

O Registo Alimentar de 3 dias não consecutivos, incluindo 1 dia de fim-de-semana foi entregue à totalidade de indivíduos da amostra ($n=34$). Contudo, só 9 indivíduos enviaram o questionário preenchido.

Os dados quantitativos da ingestão quantitativa inicial podem ser consultados na Tabela 6.

Verificou-se uma ingestão média de $1929 \pm 333,8$ kcal diárias nos dias de semana e de $1937 \pm 339,2$ kcal no dia de fim-de-semana.

Tabela 6- Caracterização quantitativa da ingestão macro e micronutrientes baseline (n=9)

	Ingestão Média* \pm DP	% adequação necessidades nutricionais
Energia (kcal/dia)	1932 \pm 322,9	80,5
Hidratos de Carbono g/dia %VE	195,5 \pm 55,4 40,5	50,9
Proteínas g/dia %VE	97,8 \pm 39,2 20,3	117
Lípidos g/dia %VE	66,6 \pm 22,3 31,02	56,8
Fibra (g/dia)	22,5 \pm 10,5	42,9
Zinco (mg/dia)	10,01 \pm 3,6 (homens) 7,3 \pm 2,1 (mulheres)	90,9 91,3
Vitamina B12 (μg/dia)	2,82 \pm 1,3	134,5

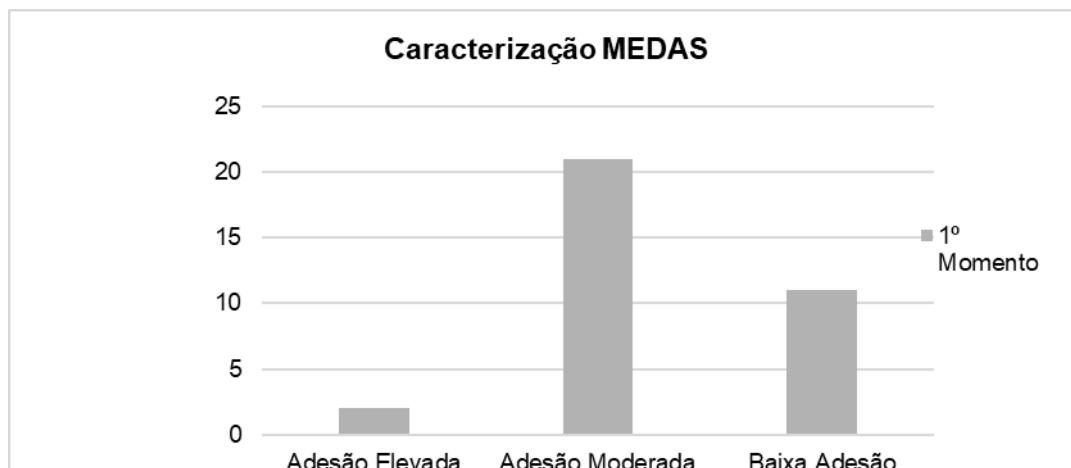
¹ Baseado na ingestão calórica de referência de 2000kcal para adultos e nas Dietary Reference Intakes (DRI) da *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine* (86)

*média da ingestão global total- semana e fim-de-semana

4.1.2.2. Adesão à Dieta Mediterrânica (DM)

Quanto ao questionário aplicado MEDAS- versão portuguesa, observou-se um valor médio de score final de $6,3 \pm 2,3$, correspondente a adesão moderada à DM (gráfico 1). As diferenças entre sexos no score MEDAS não foram significativas ($6,6 \pm 2,43$ vs. $5,93 \pm 2,2$; $p = 0,209$).

Gráfico 1– Distribuição da adesão DM questionário MEDAS - baseline



4.1.3. Sintomatologia Gastrointestinal e Qualidade de Vida

No questionário GSRS o valor médio de *score* final no 1º momento de avaliação para os 5 domínios (“refluxo”, “Dor abdominal”, “Má digestão”, “diarreia” e “obstipação”) foi de $1,9 \pm 0,8$. O *score* final GSRS máximo obtido no 1º momento de avaliação foi de 4 e o mínimo de 1,2.

Ainda, na tabela 7 é possível consultar o valor médio dos *scores* obtidos em cada um dos domínios para o 1º momento de avaliação.

Tabela 7- Análise descritiva do *score* ao questionário GSRS

Variável	Pontuação <i>scores- baseline</i>
Score Refluxo Gastroesofágico	$1,3 \pm 0,6$
Score Dor Abdominal	$1,6 \pm 0,7$
Score Má Digestão	$2,6 \pm 1,1$
Score Diarreia	$2,2 \pm 1,3$
Score Obstipação	$2,0 \pm 1,0$
Score final GSRS	$1,9 \pm 0,8$

¹ O questionário aplicou-se a 34 participantes.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois sexos no *score* final ao GSRS ($p=0,296$), nem nos diferentes *scores* dos domínios específicos do questionário (*score* refluxo $p= 0,684$; *score* dor abdominal $p=0,635$; *score* má digestão $p=0,983$, *score* diarreia $p=0,145$, *score* obstipação $p=0,635$).

O *score* médio obtido após aplicação do questionário CVID_QoL (anexo 4) foi de 35 ± 20 no 1º momento. O domínio do “funcionamento emocional”, que inclui 19 itens, foi o que apresentou um maior valor médio ($31,11 \pm 16,60$).

Tabela 8- Análise descritiva do *score* ao questionário de Qualidade de Vida (CVID_QoL) – *baseline*

Variável	Pontuação <i>scores- baseline</i>
Score CVID-QoL	35 ± 20
Score CVID-QoL (%)	$27 \pm 15,4$
Funcionamento Emocional	$31,1 \pm 16,6$
Funcionamento Relacional	$22,9 \pm 16,6$
Sintomas GI e pele	$22,4 \pm 18,5$

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para o *Score* CVID-QoL ($p=0,219$), *Score* CVID-QoL (%) ($p=0,219$) entre os dois sexos.

4.2. Estudo da influência/correlação de variáveis entre si- *baseline*

Com o objetivo de estudar a natureza da relação entre as variáveis em estudo, analisou-se o primeiro momento de avaliação.

4.2.1. Classes de IMC e adequações do PB/ PCT e CMBc

O IMC agrupado em classes foi analisado quanto à sua correlação com as adequações de PB, adequação PCT e de CMBc também agrupadas em classes de estado nutricional. Deste modo, concluiu-se que o IMC e a adequação CMBc apresentaram correlação positiva e forte ($r_s=0,473$; $p=0,005$) estatisticamente significativa. Relativamente ao IMC e adequação PB verificou-se a sua correlação significativa ($r_s=0,569$, $p<0,001$) forte positiva. Já no que se refere ao IMC e adequação PCT as variáveis não se correlacionaram de forma significativa ($r_s=0,273$; $p=0,125$).

4.2.2. Questionários de adesão à DM/ sintomatologia GI/ qualidade de vida e contagens de linfócitos TCD4+ e TCD8+

Da mesma forma, estudou-se a correlação entre os scores dos 3 questionários e as contagens de Linfócitos TCD4+ e TCD8+. A normalidade foi validada para todos os scores, exceto o Score GSRS final ($p<0,001$), e para os scores dos domínios “refluxo” ($p<0,001$), “dor abdominal” ($p<0,001$), “indigestão” ($p<0,018$), “diarreia” ($p<0,001$), “obstipação” ($p<0,001$).

Assim, para analisar a correlação dos linfócitos TCD4+ e TCD8+ e o Score MEDAS, Score QVID aplicou-se a correlação de *Pearson*. Para o score GSRS final e para os respetivos domínios recorreu-se à correlação de *Spearman*- tabela 9.

Tabela 9-Aplicação da correlação de *Pearson*. (Linfócitos TCD4+, Linfócitos TCD8+ e Score Medas) e de *Spearman* (Score refluxo, score dor abdominal, score indigestão, score diarreia, score obstipação, score

		Score Medas	Score refluxo	Score Dor abdominal	Score Indigestão	Score Diarreia	Score Obstipação	Score GSRS final	Score QVID final
Linfócitos TCD4+	Coef.de correlação	0,202	0,202	0,033	0,193	-0,069	0,111	0,094	0,091
	Valor p	0,284	0,284	0,865	0,306	0,719	0,559	0,621	0,631
Linfócitos TCD8+	Coef. de correlação	-0,242	0,263	0,165	0,086	0,047	-0,238	0,030	-0,002
	Valor p	0,197	0,160	0,384	0,650	0,807	0,205	0,877	0,991

GSRS final)

** A correlação é significativa no nível 0,01 (2 extremidades).

* A correlação é significativa no nível 0,05 (2 extremidades).

De acordo com a tabela 9, não se verificou uma relação linear estatisticamente significativa entre os linfócitos TCD8+, linfócitos TCD4+ e os Scores Medas, Score GSRS final, Score para cada um dos domínios do GSRS e Score QVID final ($p>0,05$).

4.2.3. Sintomatologia GI e dados antropométricos

No que respeita à existência de correlação entre os dois scores GSRS final, Score QVID_QoL final e rácio cintura/anca, MG (kg), MM (kg) e IMC (kg/m^2) verificou-se uma correlação estatisticamente significativa entre o score GSRS final e MG (kg) ($r_s=0,392$, $p=0,022$), sendo esta correlação positiva e fraca- tabela 10.

Tabela 10- Aplicação da correlação de *Pearson*. (Score QVID-QoL final, Score MEDAS final e Rácio cintura/anca, MG (kg), Massa Magra (kg), IMC (kg/m^2) e adequação PB e de *Spearman* (score GSRS final, adequação PCT e adequação CMBc)

		Rácio Cintura/ Anca	MG (kg)	Massa magra (kg)	IMC	Adequação PB	Adequação PCT	Adequação CMB _c
Score GSRS final	Coef.de correlação	0,320	0,392	0,090	0,253	0,391	0,048	0,239
	Valor p	0,065	0,022	0,612	0,150	0,022	,791	0,180
Score QVID final	Coef. de correlação	0,308	0,259	-0,028	0,071	0,346	0,094	0,268
	Valor p	0,076	0,139	0,873	0,690	0,045	0,603	0,132

4.2.4. Adesão à DM e dados antropométricos

A adesão à DM agrupada em classes (variável ordinal derivada) e IMC agrupado em classes (variável ordinal derivada) não se correlacionam de forma significativa ($r_s = 0,088$; $p=0,621 >0,065$).

Da mesma forma, não se verificou correlação entre a adesão à DM e a adequação CMBc (ambas derivadas em variáveis qualitativas ordinais), sendo estas independentes ($p=0,274 >0,05$).

4.2.5. Adesão à DM e presença de perturbações GI/ sintomatologia GI

No sentido de estudar a correlação entre a existência de perturbações GI e a adesão à DM criou-se uma variável denominada “Perturbações GI” categórica nominal (“sim”, “não”) que foi posteriormente relacionada com a variável qualitativa ordinal “Adesão à DM”. Verificou-se que a adesão à DM não se relacionou de forma significativa com a presença de perturbações GI ($r_s=0,134$, $p=0,448$).

Por outro lado, para o estudo da associação entre a sintomatologia GI e a adesão à DM, analisaram-se as variáveis quantitativas “score GSRS final” e score aos diferentes domínios do questionário de sintomatologia GI com a adesão à DM.

De acordo com o teste *Kruskal-wallis* ($p= 0,189 > 0,05$), não existe diferença na distribuição dos scores GSRS final nas diferentes classes de adesão à DM. O mesmo se conclui para os restantes domínios do questionário de sintomatologia GI com valores de $p > 0,05$.

4.2.6. Níveis de calprotectina fecal iniciais e adesão à DM/sintomatologia GI

Os níveis de calprotectina fecais recolhidos dos 18 participantes no 1º momento foram estudados no sentido de averiguar a sua correlação com a adesão à DM. A distribuição dos níveis de calprotectina fecal foi igual nos diferentes grupos de adesão à DM ($p=0,329$).

Já no que concerne aos níveis de calprotectina fecal e a sintomatologia GI conclui-se que não houve associação significativa entre estes ($p=0,019$; $p=0,941$)

4.2.7. Adesão à DM e qualidade de vida

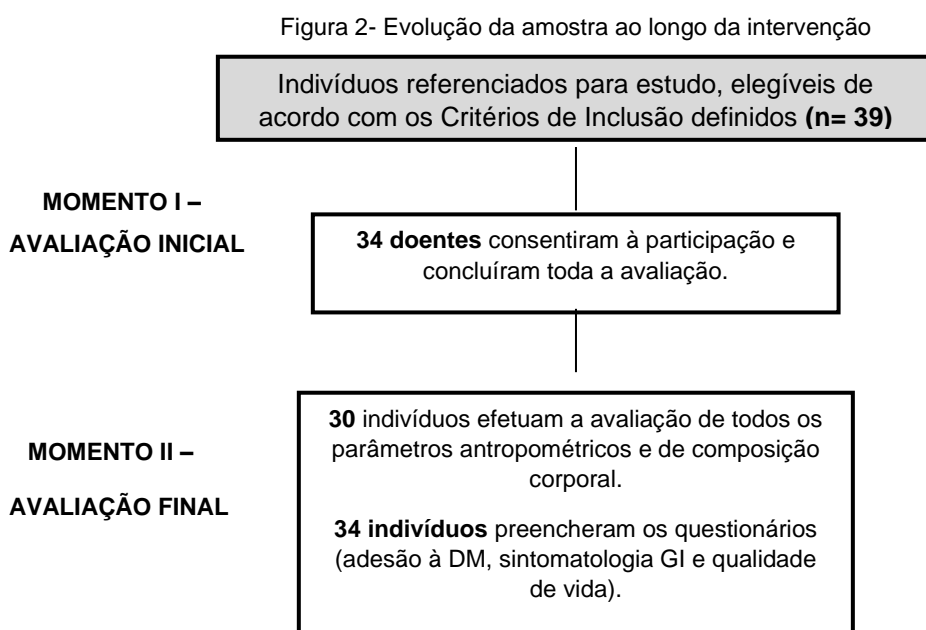
No que concerne à associação entre a qualidade de vida e a adesão à DM, ($p= 0,406 > 0,05$) verificou-se que não houve diferenças significativas entre o score CVID_QoV nas classes de adesão à DM.

5. Evolução da amostra ao longo da intervenção

Ao longo do presente subcapítulo será analisada a evolução dos parâmetros antropométricos, da adesão à DM, da sintomatologia GI e da qualidade de vida dos participantes no estudo.

Dos 34 doentes que aceitaram participar no estudo, 30 doentes completaram os dois momentos de avaliação antropométrica. Os questionários entregues foram preenchidos por 34 indivíduos em ambos os momentos de avaliação.

A evolução da amostra ao longo do estudo encontra-se esquematizada na Figura 2.



5.1. Antropometria e Composição Corporal- 2º momento de avaliação

No 2º momento de avaliação o valor médio do peso corporal foi de $65,1 \pm 12,1$ kg (46,5-98kg) e o valor médio de IMC foi de $22,4 \pm 2,9$ kg/m² (18,9-30,2 kg/m²). Considerando os 30 participantes que efetuaram a 2ª avaliação antropométrica, houve uma diminuição de peso corporal estatisticamente significativa ($D= -0,85$; $p=0,004$) entre avaliações. De acordo com o IMC, 2 indivíduos (6,7%) encontram-se com baixo peso, 23 com peso normal (76,7%), 4 com pré-obesidade (13,3%) e 1 (3,3%) com obesidade.

No que concerne ao perímetro da cintura, o valor médio foi superior no sexo masculino ($87,7 \pm 8,8$), bem como o rácio perímetro cintura/anca ($0,9 \pm 0,05$).

Por sua vez, a MG (kg) foi superior no sexo feminino ($20,2 \pm 6,7$), comparativamente ao sexo masculino ($14,4 \pm 5,1$) com uma maior massa magra (kg) ($57,95 \pm 8,9$). A MG (kg) diminuiu entre os dois momentos de avaliação no sexo masculino ($-0,3 \pm 1$), mas de forma não estatisticamente significativa ($p=0,13$). No sexo feminino a MG (kg) diminuiu entre os dois momentos de avaliação ($-1 \pm 1,7$), de forma estatisticamente significativa ($p=0,012$).

A percentagem média de ACT nas mulheres foi de $52,05 \pm 5,8$, encontrando-se dentro do intervalo normal de 50 a 60% e, nos homens foi de $59,3 \pm 4,9$, também entre os valores normais de 55-65%. Em ambos os sexos as variações da ACT entre o primeiro e segundo momento de avaliação não foram estatisticamente significativas (sexo masculino $p= 0,128$ /feminino $p= 0,173$).

Tabela 11- Caracterização de dados antropométricos- 2º momento de avaliação

Variável	Caracterização antropométrica no 2º momento	
	Sexo Feminino (n=17)	Sexo Masculino (n=13)
Índice de massa corporal (kg/m²)	22,4± 2,7	22,7± 3,2
Perímetro Cintura (cm)	80,9 ± 11	87,7 ± 8,8
Perímetro Anca (cm)	98,5 ± 7,2	98,7 ± 6,3
Rácio Perímetro cintura / Perímetro anca	0,8 ± 0,07	0,9± 0,05
Massa Gorda Corporal (kg)	20,2 ± 6,7	14,4 ± 5,1
Massa Magra (kg)	39,3 ± 5,7	58 ± 8,9
Massa Gorda Corporal (%)	33,6 ± 8,4	19,6 ± 4,4
Saudável (n; %)	10 (58,8)	7 (41,2)
Elevada (n; %)	3 (33,3)	6 (66,7)
Obesidade (n; %)	4 (100)	0(0)
ACT (%)	52,1 ± 5,8	59,3 ± 5

Relativamente à variação de IMC das 30 observações entre os dois momentos de avaliação, verificou-se uma melhoria de IMC estatisticamente significativa ($M=22.89$; vs. $22.$; $p=0.008$). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quanto à evolução da composição corporal da amostra.

a) Adequação do PB

De acordo com o PB, a maioria dos indivíduos encontram-se num estado de desnutrição ligeira (7 mulheres e 6 homens). Verificou-se a variação na adequação do PB no sexo feminino entre os dois momentos de avaliação ($MED= -1,36 \pm 4,8$) mas sem significado estatístico ($p= 0,171$). No sexo masculino ocorreu um aumento da adequação do PB ($MED= 0,42 \pm 2,69$) igualmente sem significado estatístico ($p= 0,3$).

Tabela 12- Estado nutricional de acordo com a adequação do PB

Variável	Caracterização antropométrica no 2º momento	
	Sexo Feminino (n=17)	Sexo Masculino (n=13)
Perímetro Braço direito (cm)	26,4 ± 2,5	28,4 ± 4,5
Adequação PB		
Desnutrição Ligeira (n; %)	7 (53.9)	6 (46.2)
Desnutrição Moderada (n; %)	3 (42.8)	4 (57.1)
Eutrofia (n; %)	6 (85.7)	1 (14.3)
Excesso de Peso (n; %)	1 (33.3)	2 (66.7)

b) Adequação da PCT

De acordo com a PCT, a maioria dos indivíduos encontram-se num estado de desnutrição moderada (4 mulheres e 4 homens). Porém, as diferenças existentes na adequação da PCT entre os dois momentos de avaliação quer para os homens e mulheres não foram estatisticamente significativas ($p= 0,150$ e $p= 0,45$).

Tabela 13- Estado nutricional de acordo com a Adequação da PCT

Variável	Caracterização antropométrica no 2.º momento	
	Sexo Feminino (n=17)	Sexo Masculino (n=12)
PCT (PCT)	19,9 ± 4,4	11,3 ± 3,6
Adequação PCT¹		
Desnutrição Ligeira (n; %)	5 (83,3)	1 (16,7)
Desnutrição Moderada (n; %)	4 (50)	4 (50)
Desnutrição Grave (n; %)	4 (80)	1 (20)
Eutrofia (n; %)	2 (50)	2 (50)
Excesso de Peso (n; %)	2 (50)	2 (50)
Obesidade (n; %)	0 (0)	2 (100)

¹ A medição da prega tricúspita não foi efetuada num participante do sexo masculino

c) Adequação da CMB_c

Relativamente à adequação da CMB_c os valores foram superiores no sexo feminino $25,9 \pm 6,5$ comparativamente ao sexo masculino com o valor de $36,5 \pm 10,8$. O estado nutricional

predominante de acordo com os valores da adequação de CMB_c obtidos foi a desnutrição grave, com 5 indivíduos do sexo feminino e 8 do sexo masculino. No entanto, as diferenças verificadas entre os dois momentos de avaliação no sexo feminino relativamente à adequação de CMB_c não foram estatisticamente significativas ($p= 0,1$). Da mesma forma, não foram significativas para o sexo masculino ($p=0,4$).

Tabela 14- Estado nutricional de acordo com a CMB_c

Variável	Caracterização antropométrica no 2º momento	
	Sexo Feminino (n=17)	Sexo Masculino (n=12)
Adequação CMB _c		
Desnutrição Ligeira (n; %)	3 (75)	1 (25)
Desnutrição Moderada (n; %)	4 (66,7)	2 (33,3)
Desnutrição Grave (n; %)	5 (38,5)	8 (61,5)
Eutrofia (n; %)	5 (83,3)	1 (16,7)

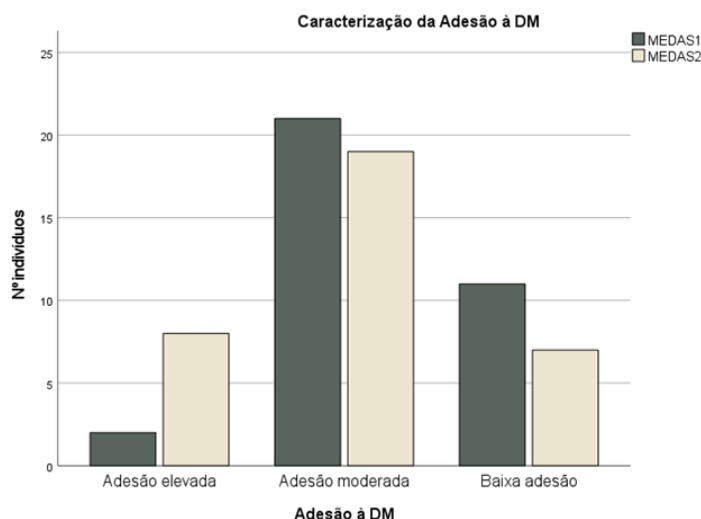
¹ A medição da prega tricipital não foi efetuada num participante do sexo masculino, não tendo sido calculada a CMB_c para esse indivíduo.

5.2. Hábitos Alimentares e Ingestão Nutricional- 2º momento de avaliação

Quanto ao questionário aplicado MEDAS observou-se um valor médio de *score* final de $7,3 \pm 2,2$, correspondente a adesão moderada à DM. O valor de *score* mínimo obtido foi de 4 e o máximo de 12 pontos. O *score* médio de adesão aumentou de forma estatisticamente significativa relativamente ao *baseline* ($p=0,006$).

Ao analisar a adesão à dieta mediterrânica, no 2º momento de avaliação verificou-se que o número de participantes com adesão moderada à DM diminuiu. Em contrapartida, aumentou o número de indivíduos com adesão elevada e, diminuiram aqueles com uma baixa adesão ($p= 0,006$).

Gráfico 2- Gráfico representativo dos scores obtidos no questionário MEDAS



Os planos alimentares individualizados foram elaborados no 1º momento para 30 indivíduos. As recomendações alimentares a adotar em episódios de diarreia foram disponibilizadas a 8 participantes que se queixaram destes sintomas GI e, apenas 1 doente necessitou de recomendações alimentares para obstipação.

A totalidade dos indivíduos participantes no estudo recebeu um aconselhamento alimentar para uma alimentação equilibrada independentemente dos sintomas GI.

Nos indivíduos que efetuaram 2ª avaliação, verificaram-se melhorias positivas tais como: a substituição de produtos alimentares com maior teor de gordura por versões “magras” (em 93% dos doentes), preferência por métodos de confeção mais (em 90% dos doentes), substituição do óleo pelo azeite na confeção das refeições e tempero de saladas (93% dos doentes), a diminuição do consumo de açúcar adicionado e de produtos processados (33% dos doentes). Os indivíduos que receberam indicação para a inclusão de produtos alimentares como *kefir*, bebidas lácteas sem lactose, iogurtes proteicos passaram a inseri-los na sua alimentação (86,6% dos doentes).

5.3. Sintomatologia Gastrointestinal e Qualidade de Vida- 2º Momento de avaliação

O valor médio de *score* final GSRS no 2.º momento de avaliação foi de $1,8 \pm 0,7$ (1-3,4).

Ainda, na tabela 15 é possível consultar o valor médio dos *scores* obtidos em cada um dos domínios avaliados no GSRS para o 2.º momento de avaliação. Da mesma forma que na avaliação inicial também se verificou um maior *score* para os domínios da “má digestão” ($2,6 \pm 1,17$), “diarreia” ($1,87 \pm 1,00$); e “obstipação” ($1,86 \pm 1,09$).

Tabela 15- Análise descritiva do score ao GSRS- 2ºmomento

Variável	Pontuação scores- 2ºmomento
Score Refluxo Gastroesofágico	$1,2 \pm 0,4$
Score Dor Abdominal	$0,6 \pm 1,5$
Score Má Digestão	$2,6 \pm 1,2$
Score Diarreia	$1,9 \pm 1,00$
Score Obstipação	$1,9 \pm 1,1$
Score final GSRS	$1,8 \pm 0,7$

No sentido de verificar se houve uma diferença significativa nos *scores* do questionário GSRS (n=34) entre os dois momentos de avaliação recorreu-se ao Teste de *Wilcoxon*. Deste modo,

apesar da diminuição de *score* obtido entre os dois momentos, esta foi não significativa ($-0,103 \pm 0,39$; $p=0,330$).

No que se refere ao *score* “diarreias” verificou-se uma diminuição significativa entre os dois momentos ($p=0,02$). Para os restantes domínios não se detetaram diferenças estatisticamente significativas ($p>0,05$).

Quanto à qualidade de vida, o *score* médio obtido após aplicação do questionário *CVID_QoL* foi $35,6 \pm 21,4$ no 2º momento de avaliação. O domínio do “funcionamento emocional”, que inclui 19 itens, apresentou também o maior valor médio no 2º momento de avaliação ($31,6 \pm 18,5$).

Tabela 16- Análise descritiva do *score* ao questionário de Qualidade de Vida (*CVID_QoL*) – 2.º momento

Variável	Pontuação <i>scores</i> - 2.º Momento
Score CVID-QoL	$35,6 \pm 21,4$
Score CVID-QoL (%)	$27,8 \pm 16,7$
Funcionamento Emocional	$31,6 \pm 18,5$
Funcionamento Relacional	$23,5 \pm 16,3$
Sintomas GI e pele	$24,6 \pm 19,2$

Apesar de se ter verificado uma tendência para diminuição do *score* final ao questionário *CVID_QoL* (em pontos) entre os dois momentos de avaliação, naqueles doentes que receberam recomendações alimentares direcionadas a diarreia, estas não foram significativas ($-2,25 \pm 7,87$; $t=-0,809$; $p=0,223$). Após análise da evolução do *score* obtido no domínio do “funcionamento emocional” nestes mesmos indivíduos verificou-se uma diminuição de *score* entre os dois momentos, mas não estatisticamente significativa ($-3,13 \pm 3,4$; $t= -1$; $p= 0,165$).

5.4. Estudo da influência/correlação de variáveis entre si- 2º momento

5.4.1. Classes de IMC e adequações do PB/ PCT e CMBc

No 2º momento, o IMC agrupado em classes foi analisado quanto à sua correlação com as adequações de PB, adequação PCT e de CMBc também agrupadas em classes de estado nutricional. Deste modo, concluiu-se que o IMC e a adequação da CMBc apresentaram correlação positiva e moderada ($r_s= 0,378$; $p= 0,047$) estatisticamente significativa. Relativamente ao IMC e adequação do PB verificou-se a sua correlação significativa ($r_s= 0,577$, $p<0,001$) forte positiva. Já no que se refere ao IMC e adequação da PCT as variáveis não se correlacionaram de forma significativa ($r_s= 0,088$; $p= 0,657$).

5.4.2. Adesão à DM e dados antropométricos

A adesão à DM agrupada em classes (variável ordinal derivada) e IMC agrupado em classes (variável ordinal derivada) não apresentaram correlação significativa ($r_s = -0,111$; $p=0,567$).

De igual modo, não se verificou associação significativa entre a adesão à DM e a adequação da CMBc (ambas derivadas em variáveis qualitativas ordinais), sendo estas independentes ($r_s = 0,120$; $p= 0,534 > 0,05$).

5.4.4. Adesão à DM e sintomatologia GI/qualidade de vida

Para o estudo da associação entre a sintomatologia GI e a adesão à DM, analisaram-se as variáveis quantitativas “score GSRS final2” e score aos diferentes domínios do questionário de sintomatologia GI com a adesão à DM.

De acordo com o teste *Kruskal-wallis* ($p= 0,695 > 0,05$), não se verificaram diferenças no “score GSRS final” nas diferentes classes de adesão à DM no 2º momento. O mesmo se conclui para os restantes domínios do questionário de sintomatologia GI com valores de $p > 0,05$.

Para o estudo da associação entre a qualidade de vida de e a adesão à DM, concluiu-se que não houve diferenças significativas entre o score QVID_QoV nas classes de adesão à DM, no 2º momento de avaliação ($p= 0,340$).

6. DISCUSSÃO e CONCLUSÃO

A presente investigação teve como principal objetivo avaliar o estado nutricional de um grupo de doentes com IDCV. Para tal, recorreu-se à caracterização antropométrica, laboratorial e alimentar deste grupo de doentes.

Relativamente aos parâmetros bioquímicos que foram recolhidos no primeiro momento de avaliação detetou-se que os níveis séricos de zinco, vitamina B12 e vitamina D se encontravam dentro dos valores de referência. Existem poucos estudos que reportem o estado de micronutrientes nesta população de doentes. Porém, os estudos existentes mencionam a importância destes micronutrientes no sistema imune e o impacto do seu défice no agravamento da doença e inflamação crónica, alertando para a importância da sua monitorização periódica. Um dos estudos existentes reporta uma diminuição dos níveis séricos de zinco nos doentes com IDCV, o que é contrariado pelos resultados obtidos no presente estudo (60). Esta diferença poderá dever-se ao facto da maioria dos participantes já terem tomado suplementação ou estarem ainda a tomar, normalizando os valores de zinco sérico. O mesmo se verificou com a vitamina D (71). Ainda, o efeito externo da altura do ano em que se recolhem os valores laboratoriais da vitamina D poderá ter influência, dado que os dados foram recolhidos num período do ano com maior exposição solar.

Os valores séricos de IgM e IgA encontraram-se diminuídos na totalidade dos indivíduos da amostra ($31,31 \pm 53,93$ e $14,03 \pm 27,65$ mg/dl, respetivamente), contrariamente aos valores séricos de IgG ($1004,8 \pm 180,82$ mg/dl). Ora, estes resultados dever-se-ão à terapêutica com reposição de IgIV ou IgSC, que apenas se reflete nos valores de IgG. Também, está de acordo com os critérios de diagnóstico propostos para a ICV, em que os doentes apresentam pelo menos um dos isótopos de IgA e/ou IgM reduzidos (27,87).

No que concerne aos níveis de calprotectina fecais recolhidos em 18 doentes o valor médio observado ($432 \pm 953,58$ µg/g) foi indicativo de inflamação intestinal, podendo indicar lesão orgânica ligeira (88). Ora, este resultado indicou que grande parte da amostra apresentou complicações inflamatórias intestinais, compatível com o reportado na maioria dos estudos (15,89). Aquando do estudo da associação entre os níveis de calprotectina fecal e a sintomatologia GI apresentada pelos indivíduos, concluiu-se que estes não apresentaram associações significativas ($p < 0,05$). Também, dado que a DM tem sido salientada pelos seus potenciais anti-inflamatórios, procurou entender-se a associação entre a adesão inicial dos participantes à DM e os níveis de calprotectina fecal. Porém, não se verificou associação significativa entre estes.

Esta torna-se uma limitação do estudo dado que apenas se encontraram valores de calprotectina fecal para 18 indivíduos. Em futuros estudos, seria importante a monitorização deste biomarcador nos indivíduos com IDCV em toda a amostra para resultados mais conclusivos.

A totalidade da amostra apresentou algum tipo de comorbilidades diagnosticada, desde perturbações pulmonares e respiratórias como bronquiectasias, rinosinusite crónica, pneumonia, perturbações GI como DII (duodenite, ileíte, Doença de Crohn), refluxo gastroesofágico, gastrite crónica, diarreia crónica, má absorção, giardíase intestinal crónica e perturbações imunes (trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, purpura trombocitopénica autoimune e idiopática). Estes resultados corroboram as evidências científicas de que os indivíduos com IDCV apresentam um espetro clínico diversificado, com desenvolvimento de inúmeras complicações infecciosas e/ou não-infecciosas (8,13,89). A presença de perturbações GI não apresentou associação com a adesão inicial dos indivíduos à DM.

As contagens de linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺ de 30 indivíduos da amostra encontrou-se dentro dos valores normais para ambos. Contrariamente, alguns estudos reportam que nos indivíduos com IDCV se a linfopenia estiver presente, as células TCD4⁺, especialmente as *naive*, são as mais frequentemente afetadas, enquanto as CD8⁺ se tornam relativamente aumentadas (38,90,91). Estudos recentes verificaram que os doentes com citopenias autoimunes e autoimunidade órgão-específica tinham mais frequentemente redução nas células T CD4⁺ comparativamente a doentes com IDCV sem autoimunidade (38). No entanto, há estudos que descrevem o menor conhecimento existente no que se refere ao domínio das células CD8, com estudos a reportarem contagens de células TCD8 absolutas diminuídas, aumentadas ou normais, mas unânimes na descrição da maior proporção de células TCD8 global(92).

No presente estudo, a composição corporal foi avaliada em 2 momentos de avaliação, de forma pormenorizada, incluindo simultaneamente antropometria e BIA, avaliadas com instrumentos de fácil aplicação na prática clínica.

Na amostra em estudo, os resultados da avaliação antropométrica inicial revelaram uma maior prevalência de indivíduos normoponderais. Relativamente ao rácio cintura/anca verificou-se um risco aumentado de complicações metabólicas em ambos os sexos.

Analisando de forma mais pormenorizada alguns parâmetros da composição corporal, relativamente à adequação do perímetro do braço obtida inicialmente, verificou-se a prevalência de indivíduos em desnutrição ligeira (n= 13), seguidamente do estado de eutrofia (n=12).

A adequação da PCT revelou um estado predominante de eutrofia (n=8), seguido de prevalência igual para a desnutrição moderada e grave (n=7).

O estado nutricional predominante de acordo a adequação da CMB_c foi a desnutrição grave (n= 17). Neste sentido, os dados indicam que, nesta população, o IMC poderá ser considerado fraco indicador do estado nutricional, nomeadamente não permite identificar com rigor a depleção de massa muscular presente numa grande percentagem dos indivíduos avaliados.

Os estudos existentes acerca do estado nutricional em indivíduos com IDCV são praticamente nulos. No entanto, um estudo reportou que os doentes com IDCV estão em maior risco de alteração do estado nutricional, com depleção significativa de massa magra e massa gorda,

resultante do estado infeccioso, diarreia crónica persistente e malabsorção idiopática (18). Apenas o estado nutricional obtido de acordo com a CMB_c corroborou esta conclusão. Neste caso, surge a hipótese de o tempo de seguimento em consulta de Imunoalergologia e terapêutica com Ig ter influência positiva no estado nutricional dos indivíduos. Efetivamente a maioria da amostra já iniciou a terapêutica com Ig há mais de 4 anos (a contar desde 2022), tendo sido sempre seguida em consulta. Muitos dos doentes avaliados foram diagnosticados com IDCV por episódios de diarreia frequente e perda ponderal severa, o que sugere que se a avaliação do estado nutricional fosse efetuada numa fase mais precoce da doença, os resultados obtidos de composição corporal seriam possivelmente diferentes. Adicionalmente, ao serem excluídos doentes com internamento recente, foram simultaneamente excluídos também aqueles que poderiam apresentar maior compromisso do estado nutricional como consequência da fase aguda em que se encontravam.

No segundo momento de avaliação, apenas 30 indivíduos efetuaram a avaliação de todos os parâmetros antropométricos e de composição corporal,

Relativamente ao estado nutricional verificou-se uma melhoria de IMC do primeiro momento para o segundo momento de avaliação, sendo esta diferença estatisticamente significativa. As variações nos perímetros abdominal e da anca são diminutas, mantendo-se ambos os sexos em risco de complicações metabólicas.

De acordo com a MG a maioria dos indivíduos é saudável (n= 17, 56,7%), tendo-se verificado uma melhoria ao longo do estudo, com redução da percentagem de massa gorda do primeiro momento para o segundo momento de avaliação em ambos os sexos, ainda que esta redução seja apenas estatisticamente significativa nas mulheres. Estes dados, ainda que exploratórios, corroboram que uma intervenção nutricional direcionada e personalizada permite otimizar o estado nutricional em doentes com IDCV.

Acerca da caracterização geral dos hábitos alimentares, verificou-se a utilização de suplementos vitamínicos/minerais por parte da maioria da amostra (n=28, 82,35%), o que corrobora o défice em micronutrientes comumente verificado nestes doentes (69,71,93). No entanto, também existem ainda poucos estudos que avaliem o estado em micronutrientes nos indivíduos com IDCV nas diferentes fases da doença.

O uso de probióticos foi referido por 2 participantes. Atualmente, há estudos que sugerem o papel benéfico dos probióticos na regulação da microbiota intestinal dos doentes com IDCV e, consequente melhoria dos sintomas da doença (43). Neste sentido, seria relevante estudar em amostras maiores de doentes com IDCV o efeito da toma de probióticos, no sentido de estabelecer uma potencial abordagem terapêutica. Relativamente à caracterização quantitativa da ingestão de macro e micronutrientes no *baseline*, verificou-se uma percentagem de adequação face às necessidades nutricionais de ingestão energética total diária de 80,5%, o que traduz um valor de ingestão energética diária próxima dos valores de referência. No que respeita aos HC e lípidos, com adequações de 50,9% e 56,8%, respetivamente, estas traduziram ingestões diárias também de acordo com os valores de referência (94). Por sua vez,

atendendo à adequação das proteínas de 117% concluiu-se um consumo proteico superior por parte dos indivíduos face aos valores de referência para este macronutriente. A fibra alimentar encontrou-se abaixo dos valores recomendados. A adequação de 134,5% de vitamina B12 vai de encontro também ao valor elevado verificado para a ingestão proteica, dado que os alimentos com mais proteína acabam por ter maiores teores em B12. O zinco apresentou adequações perto dos 100% em ambos os sexos, o que também se deve à suplementação nutricional realizada.

De salientar que estes dados foram apenas referentes a 9 indivíduos, o que corresponde a uma amostra reduzida. Ainda, o método do registo alimentar de 3 dias não consecutivos apresenta por si só desvantagens, como a exigência associada ao seu preenchimento, o que diminuiu a adesão dos indivíduos. Além disso, naqueles indivíduos que preencheram o registo, detetou-se pouca precisão na descrição dos tamanhos das porções o que dificultou o processo de análise destes dados de ingestão (referência). Também o método retrospectivo do *Recall* às 24h anteriores acarreta viés de informação, associado à memória e subestimação da ingestão alimentar por parte dos participantes.

Em termos de adesão à DM inicial, a maioria apresentava uma adesão moderada (61,8%), seguidamente de 32,4% com baixa adesão e, 5,9% com adesão elevada.

Após AA individualizado a toda a amostra, no 2º momento de avaliação, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa na adesão à DM ($p=0,006$), com 55,9 % de adesão moderada, 23,5 % de adesão elevada e, 20,6% de baixa adesão.

No que diz respeito à sintomatologia GI avaliada em ambos os momentos de avaliação, através do questionário *GSRS*, verificaram-se diferenças não significativas entre o *score* “*GSRS* final” e entre todos domínios, exceto no domínio “diarreia” que apresentou uma diminuição significativa entre os dois momentos de avaliação ($p=0,02$).

Acerca da qualidade de vida, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois momentos de avaliação, mantendo-se em ambos um valor médio mais alto de *score* relativo ao domínio do “funcionamento emocional”.

Se analisarmos apenas os indivíduos que receberam recomendações alimentares direcionadas a diarreia, verificamos que ocorreu efetivamente uma diminuição entre os *scores* *QVID_QoL* e, mais concretamente entre os *scores* obtido no domínio do “funcionamento emocional”, mas ambas sem significado estatístico. Ora, estes dados poderão ser sugestivos do potencial das recomendações alimentares na melhoria da qualidade de vida destes indivíduos.

Dada a reduzida dimensão da amostra, não foi possível obter outras correlações significativas entre o estado nutricional e a sua evolução com aconselhamento alimentar e a *QoV*.

Deste modo, o presente estudo é uma primeira contribuição no âmbito do estudo da composição corporal em indivíduos com *IDCV* em ambulatório. Também inova, ao ser pioneiro na avaliação da ingestão e padrão alimentar dos doentes e, ao procurar analisar o impacto de um acompanhamento nutricional e alimentar individualizado com a adoção de uma dieta

Mediterrânica nos parâmetros antropométricos e de composição corporal. A integração também da avaliação da qualidade de vida dos doentes com IDDCV torna-se também relevante.

Como limitações do estudo de destacar a falta de adesão aos planos individualizados por parte dos participantes, a dificuldade de agendamento das marcações entre os dois momentos por questões de vida profissional e falta de motivação dos participantes, também como consequência do vírus COVID-19 que limitou o número de participantes e dificulta a extrapolação das conclusões para a população de indivíduos com IDCV.

Estes factos corroboram a necessidade de mais estudos, que incluam tamanhos amostrais maiores com seguimento longitudinal dos doentes e, desenvolvidos num período pós-pandémico que permite uma maior facilidade no *follow-up* dos indivíduos.

Os estudos futuros devem atender aos fenótipos diversos destes doentes, desenvolver métodos rigorosos de avaliação do estado nutricional, questionários de avaliação da ingestão alimentar e sintomatologia GI validados para doentes com IDCV, no sentido da criação e prestação de intervenções nutricionais direcionadas a estes indivíduos, o que vai de encontro a uma prática uniformizada para a monitorização de doentes com IDCV, que permita cuidados mais eficientes e eficazes, assim como a melhoria da utilização dos recursos de saúde (58).

Concluindo, no que respeita ao objetivo geral deste trabalho, os nossos resultados permitem concluir que a depleção de massa muscular está presente numa grande percentagem de indivíduos com IDCV quando se incluem outros parâmetros de avaliação da composição corporal para além do IMC. Adicionalmente a qualidade de vida destes doentes aparenta ter relação com a sintomatologia e estado nutricional, com melhoria da mesma com aconselhamento nutricional personalizado.

7. Referências Bibliográficas

1. Andersen IM, Jørgensen SF. Gut inflammation in CVID: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(1):31–45.
2. Uzzan M, Ko H, ... SMC, 2016 undefined. *Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD)*. Springer.
3. Kumar Y, Bhatia A. Common variable immunodeficiency in adults: Current diagnostic protocol and laboratory measures. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(10):959–77.
4. Azizi G, Abolhassani H, ... MAE review of, 2017 undefined. *Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management*. Taylor Fr. 2017 Feb;13(2):101–15.
5. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, ... GA... allergology & clinical, 2020 undefined. *Common variable immunodeficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management*. *eprints.abzums.ac.ir*. 2020;30(1):14–34.
6. Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Dec 1];35(4):637–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454311/>
7. Baloh C, Reddy A, Henson M, Prince K, Buckley R, Lugar P. 30-Year Review of Pediatric- and Adult-Onset CVID: Clinical Correlates and Prognostic Indicators. *J Clin Immunol*. 2019 Oct;39(7):678–87.
8. Gupta S, Pattanaik D, Chest GK, 2019 undefined. *Common variable immune deficiency and associated complications*. Elsevier.
9. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common variable immunodeficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14–34.
10. Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common Variable Immune Deficiency and Associated Complications. *Chest* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Dec 1];156(3):579–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128118/>
11. Fekrvand S, Khanmohammadi S, Abolhassani H, Yazdani R. B- and T-Cell Subset Abnormalities in Monogenic Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Jun 15 [cited 2022 Dec 1];13. Available from: </pmc/articles/PMC9241517/>

12. Le Saos-Patrinou C, Loizon S, Blanco P, Viillard JF, Duluc D. Functions of Tfh Cells in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Jan 30 [cited 2022 Dec 1];11(6). Available from: [/pmc/articles/PMC7002358/](https://pmc/articles/PMC7002358/)
13. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: Dissection of the variable. Vol. 287, *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 145–61.
14. Varzaneh FN, Keller B, Unger S, Aghamohammadi A, Warnatz K, Rezaei N. Cytokines in common variable immunodeficiency as signs of immune dysregulation and potential therapeutic targets - A review of the current knowledge. *J Clin Immunol*. 2014;34(5):524–43.
15. Wiesik-Szewczyk E, Jahnz-Rózyk K. From infections to autoimmunity: Diagnostic challenges in common variable immunodeficiency. Vol. 8, *World Journal of Clinical Cases*. Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 3942–55.
16. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. Vol. 9, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2013. p. 561–75.
17. Song J, Lleo A, Yang GX, Zhang W, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Common Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. Vol. 55, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2018. p. 340–51.
18. Muscaritoli M, Fanfarillo F, Luzi G, Sirianni MC, Iebba F, Laviano A, et al. Impaired nutritional status in common variable immunodeficiency patients correlates with reduced levels of serum IgA and of circulating CD4+ T lymphocytes. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(6):544–9.
19. Song J, Lleo A, Yang GX, Zhang W, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Common Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Dec 1];55(3):340–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785926/>
20. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2013 Oct 6 [cited 2023 Sep 15];174(2):203–11. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/cei.12178>
21. Ameratunga R, Longhurst H, Steele R, Woon ST. Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) in the New Zealand CVID Cohort Study. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Oct 1;61(2):236–44.
22. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. *J allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 1];1(6):545–

56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24565700/>
23. Lenti MV, Savioli J, Achilli G, Di Sabatino A. Autoimmune diseases associated with common variable immune deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Dec 1];31 Suppl 26(S26):60–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33236426/>
 24. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Dec 1];4(1):38–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26563668/>
 25. Ameratunga R, Allan C, Woon ST. Defining Common Variable Immunodeficiency Disorders in 2020. Vol. 40, *Immunology and Allergy Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 403–20.
 26. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020 Feb;11.
 27. Lee T, Gereige J, Allergy PMA of, Immunology A&, 2021 undefined. State-of-the-art diagnostic evaluation of common variable immunodeficiency. Elsevier.
 28. Jolles S. The variable in common variable immunodeficiency: A disease of complex phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(6):545–56.
 29. Bosák J, Lexa M, Fiedorová K, Gadara DC, Micenková L, Spacil Z, et al. Patients With Common Variable Immunodeficiency (CVID) Show Higher Gut Bacterial Diversity and Levels of Low-Abundance Genes Than the Healthy Housemates. *Front Immunol*. 2021 May;12.
 30. Sperlich JM, Grimbacher B, Soetedjo V, Workman S, Burns SO, Lowe DM, et al. Predictive Factors for and Complications of Bronchiectasis in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Dec 1];42(3):572–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015197/>
 31. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, Viallard JF, Lascaux AS, Cosnes J, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: The delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2262–75.
 32. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A. A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Dec 1];9(6):561–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23730886/>
 33. Schwimmer D, Clinics SGG, 2019 undefined. Primary immunodeficiency and the gut.

gastro.theclinics.com.

34. Pecoraro A, Nappi L, ... LCJ of clinical, 2018 undefined. Chronic diarrhea in common variable immunodeficiency: a case series and review of the literature. Springer.
35. Odetola O, Ananthanarayanan V. Gastrointestinal presentations of common variable immunodeficiency: Hiding in plain sight. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(4):525–30.
36. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, Viallard JF, Lascaux AS, Cosnes J, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2022 Dec 1];105(10):2262–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20551941/>
37. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency [Internet]. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2012/1/301/1501831/bep00112000301.pdf>
38. Gereige JD, Maglione PJ. Current Understanding and Recent Developments in Common Variable Immunodeficiency Associated Autoimmunity. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Dec 10 [cited 2022 Dec 1];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921101/>
39. Cinetto F, Scarpa R, Carrabba M, Firinu D, Lougaris V, Buso H, et al. Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in Common Variable Immunodeficiency (CVID): A Multicenter Retrospective Study of Patients From Italian PID Referral Centers. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Mar 10 [cited 2023 Sep 15];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33777011/>
40. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2012 [cited 2022 Dec 1];2012:301–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233596/>
41. Tak Manesh A, Azizi G, Heydari A, Kiaee F, Shaghaghi M, Hossein-Khannazer N, et al. Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Nov;45(6):602–15.
42. Yan F, Polk DB. Probiotics as functional food in the treatment of diarrhea. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006 Nov;9(6):717–21.
43. Poto R, Ianiro G, de Paulis A, Spadaro G, Marone G, Gasbarrini A, et al. Is there a role for microbiome-based approach in common variable immunodeficiency? *Clin Exp Med*. 2023;
44. Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends Immunol*. 2017 Mar;38(3):206–16.

45. Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango. *Nutrients*. 2020 Mar;12(3).
46. Pahwa H, Sharan K. Food and nutrition as modifiers of the immune system: A mechanistic overview. *Trends Food Sci Technol*. 2022 May;123:393–403.
47. Tsigalou C, Konstantinidis T, Paraschaki A, Stavropoulou E, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Mediterranean diet as a tool to combat inflammation and chronic diseases. An overview. Vol. 8, *Biomedicines*. MDPI AG; 2020.
48. Pérez-Cano FJ. Mediterranean Diet, Microbiota and Immunity. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
49. Singh RB, Fedacko J, Fatima G, Magamedova A, Watanabe S, Elkilany G. Why and How the Indo-Mediterranean Diet May Be Superior to Other Diets: The Role of Antioxidants in the Diet. *Nutrients*. 2022 Feb;14(4).
50. Pérez-Cano FJ. Mediterranean Diet, Microbiota and Immunity. *Nutr* 2022, Vol 14, Page 273 [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2022 Dec 1];14(2):273. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/2/273/htm>
51. Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, et al. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 1];61(18):1–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32691606/>
52. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*. 2015 Nov;7(11):9139–53.
53. Tsigalou C, Konstantinidis T, Paraschaki A, Stavropoulou E, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Mediterranean Diet as a Tool to Combat Inflammation and Chronic Diseases. An Overview. *Biomedicines* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Dec 1];8(7). Available from: </pmc/articles/PMC7400632/>
54. Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, et al. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;1–25.
55. Skarpengland T, Macpherson ME, Hov JR, Kong XY, Bohov P, Halvorsen B, et al. Altered Plasma Fatty Acids Associate with Gut Microbial Composition in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Dec 1];42(1):146–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669143/>
56. Kalha I, Sellin JH. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(5):377–83.
57. Ruffner MA, Sullivan KE. Complications Associated with Underweight Primary

- Immunodeficiency Patients: Prevalence and Associations Within the USIDNET Registry. *J Clin Immunol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Dec 1];38(3):283–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619656/>
58. Lee EY, Betschel S, Grunebaum E. Monitoring patients with uncomplicated common variable immunodeficiency: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022 Dec;18(1).
 59. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020 Jan;12(1).
 60. Calheiro dos Santos-Valente E, da Silva R, de Moraes-Pinto MI, Oselka Saccardo Sarni R, Costa-Carvalho BT. Assessment of nutritional status: Vitamin A and zinc in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(6):427–31.
 61. Kilic SS, Kezer EY, Ilcol YO, Yakut T, Aydin S, Ulus IH. Vitamin A deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2005 May;25(3):275–80.
 62. Calheiro E, Santos-Valente D, Da Silva R, De Moraes-Pinto MI, Oselka R, Sarni S, et al. Vitamin A and Zinc in CVID Assessment of Nutritional Status: Vitamin A and Zinc in Patients With Common Variable Immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(6):427–31.
 63. Kilic SS, Kezer EY, Ilcol YO, Yakut T, Aydin S, Ulus IH. Vitamin a deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* [Internet]. 2005 May [cited 2022 Dec 1];25(3):275–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15981093/>
 64. Calheiro E, Santos-Valente D, Da Silva R, De Moraes-Pinto MI, Oselka R, Sarni S, et al. Vitamin A and Zinc in CVID Assessment of Nutritional Status: Vitamin A and Zinc in Patients With Common Variable Immunodeficiency. Vol. 22, *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012.
 65. Andrade IGA, de Souza FIS, Fonseca FLA, Aranda CS, Sarni ROS. Selenium-related nutritional status in patients with common variable immunodeficiency: association with oxidative stress and atherosclerosis risk. *BMC Immunol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Dec 1];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33985428/>
 66. Aukrust P, Berge RK, Müller F, Ueland PM, Svardsdal AM, Frøland SS. Elevated plasma levels of reduced homocysteine in common variable immunodeficiency--a marker of enhanced oxidative stress. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 1997 [cited 2022 Dec 1];27(9):723–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9352241/>
 67. Aukrust P, Berge RK, Müller F, Müller M, Ueland PM, Svardsdal AM. Elevated plasma levels of reduced homocysteine in common variable immunodeficiency-a marker of enhanced oxidative stress.


68. Bierwirth J, Ulbricht KU, Schmidt RE, Witte T. Association of common variable immunodeficiency with vitamin B6 deficiency. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Dec 1];62(3):332–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311052/>
69. Bierwirth J, Ulbricht KU, Schmidt RE, Witte T. Association of common variable immunodeficiency with vitamin B6 deficiency. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Mar;62(3):332–5.
70. Cruz JRS, Silva R, Andrade IGA, Fonseca FLA, Costa-Carvalho BT, Sarni ROS. Assessment of vitamin D status in common variable immunodeficiency or ataxia-telangiectasia patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Dec 1];47(5):499–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377030/>
71. Cruz JRS, Silva R, Andrade IGA, Fonseca FLA, Costa-Carvalho BT, Sarni ROS. Assessment of vitamin D status in common variable immunodeficiency or ataxia-telangiectasia patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019 Sep 1;47(5):499–505.
72. Quinti I, Di Pietro C, Martini H, Pesce AM, Lombardi F, Baumghartner M, et al. Health related quality of life in common variable immunodeficiency. *Yonsei Med J*. 2012 May;53(3):603–10.
73. Sanges S, Germain N, Vignes S, Séguy D, Stabler S, Etienne N, et al. Protein-losing Enteropathy as a Complication and/or Differential Diagnosis of Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1461–72.
74. Direção-Geral da Saúde. Avaliação Antropométrica no Adulto. Orientação nº 017/2013 05/12/2013. 2013;1–9.
75. Organization WH. Body Mass Index.
76. World Health Organization. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. 2000;253.
77. Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee.
78. Stewart A, Marfell-Jones M, Olds T, De Ridder J. International Standards for Anthropometric Assessment. Vol. 137, Potchefstroom, South Africa, ISAK. 2011.
79. Frisancho AR. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *Am J Clin Nutr*. 1984;40(4):808–19.
80. Blackburn GL, Benotti PN, Bistrain BR, Bothe A, Maini BS, Schlamm HT, et al. Nutritional assessment and treatment of hospital malnutrition. *Infusionsther Klin Ernahr*. 1979 Aug;6(4):238–50.
81. Miller MD, Crotty M, Giles LC, Bannerman E, Whitehead C, Cobiac L, et al. Corrected

- arm muscle area: an independent predictor of long-term mortality in community-dwelling older adults? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(7):1272–7.
82. Souza G, Sardá F, ... EGA, 2016 undefined. Translation and validation of the Brazilian Portuguese version of the gastrointestinal symptom rating scale (Gsrs) Questionnaire. *SciELO Bras.*
 83. Quinti I, Pulvirenti F, Giannantoni P, ... JHTJ of A, 2016 undefined. Development and initial validation of a questionnaire to measure health-related quality of life of adults with common variable immune deficiency: the. Elsevier.
 84. Afonso L, Moreira T, Risco AORF de, 2014 undefined. Índices de adesão ao padrão alimentar mediterrânico—a base metodológica para estudar a sua relação com a saúde. *researchgate.net.*
 85. Arthur Harris BJ, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1918 Dec;4(12):370.
 86. Nutrient Recommendations and Databases [Internet]. [cited 2023 Sep 15]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/nutrientrecommendations.aspx>
 87. Detková D, Español T. An update on treatment strategies for common variable immunodeficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5(4):381–90.
 88. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Adv Clin Chem.* 2018 Jan;87:161–90.
 89. Baldovino S, Montin D, Martino S, ... SSA, 2013 undefined. Common variable immunodeficiency: crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. Elsevier.
 90. Salzer U, Warnatz K, Peter HH. Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Res Ther.* 2012 Sep;14(5):223.
 91. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev.* 2016 Sep;15(9):877–82.
 92. Klocperk A, Friedmann D, Schlaak AE, Unger S, Parackova Z, Goldacker S, et al. Distinct CD8 T Cell Populations with Differential Exhaustion Profiles Associate with Secondary Complications in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2022 Aug 1;42(6):1254–69.
 93. Santos-Valente E dos, ... RDSJ of, 2012 undefined. 6 Assessment of Nutritional Status: Vitamin A and Zinc in Patients With Common Variable Immunodeficiency. *esmonformacion.com.* 2012;22(6):427–31.
 94. Institute of Medicine (US) Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: A Risk

Assessment Model for Establishing Upper Intake Levels for Nutrients. Vol. 55, Nutrition Reviews. 1998. 14–15 p.

ANEXOS

Anexo 1- Documento Informativo do estudo

	<p>PROJETO DE INVESTIGAÇÃO NO ÂMBITO DO MESTRADO NUTRIÇÃO CLÍNICA 2021 -2022</p> <p>“Avaliação do estado nutricional em indivíduos com imunodeficiência comum variável (ICV)”</p>
---	---

Estudo “Avaliação do Estado Nutricional em indivíduos com Imunodeficiência Comum Variável (ICV)”

Informação ao participante

O presente estudo intitulado procura caracterizar o estado nutricional de indivíduos com Imunodeficiência Comum Variável (ICV).

Quem pode participar?

No estudo poderão participar indivíduos com idade compreendida entre os 18 e 80 anos e diagnóstico de ICV a serem seguidos no Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria.

O que se pretende?


Com a realização deste estudo pretende-se caracterizar quantitativamente o padrão alimentar, verificar a presença de intolerâncias alimentares, avaliar a composição corporal e, determinar a qualidade de vida de cada participante.

Após a primeira avaliação, será realizado um ensino alimentar de acordo com a situação individual de cada participante. O *follow-up* será efetuado via telefónica e presencial, 1 mês e 3 meses após a intervenção nutricional, respetivamente, para avaliação do seu impacto.

De modo a facilitar e diminuir o número de deslocações ao Hospital, as avaliações no âmbito do estudo poderão ser efetuadas aquando das consultas/sessões no Hospital de Dia de Imunoalergologia, em local e hora a ser combinado com uma a duas semanas de antecedência. A sua participação não envolve riscos, uma vez que não será alterada a prática médica habitual e apenas se procederá à recolha de dados, nem tem qualquer custo associado. Se autorizado pelo participante, será dado conhecimento de todos os dados recolhidos ao médico assistente.

Ao participar neste estudo contribuirá para uma melhor caracterização e entendimento dos principais défices nutricionais e o seu impacto no estado nutricional, qualidade de vida e capacidade funcional dos indivíduos com ICV. A realização deste

Anexo 1- Documento Informativo do estudo

	<p>PROJETO DE INVESTIGAÇÃO NO ÂMBITO DO MESTRADO NUTRIÇÃO CLÍNICA 2021 -2022</p> <p>“Avaliação do estado nutricional em indivíduos com imunodeficiência comum variável (ICV)”</p>
---	---

estudo contribuirá para a adequação futura do suporte nutricional e melhoria do estado nutricional da população de doentes com ICV.

Relembramos que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e dependerá da sua disponibilidade e interesse em participar no mesmo. Este documento tem o intuito de descrever os objetivos principais do estudo e a importância da sua participação e, sobretudo a mais-valia do seu contributo para a melhoria da sua qualidade de vida dos doentes com ICV.

Para qualquer esclarecimento ou informação mais detalhada acerca das condições de realização do estudo, por favor contacte-nos.

NOTA (ANTES DAS MEDIÇÕES)

- Não ingerir alimentos ou beber água nas 4h antes das medições;
- Não fazer exercício físico nas 12h antes das medições;
- Não beber álcool ou café nas 24h antes.

Em caso de dúvida enviar email para projetoicvhs@gmail.com ou contactar

Nutricionista

Sofia Pinto Carvoeiro

Telemóvel: 931922274

Anexo 2- Consentimento informado

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA



Hospital
Pulido Valente

CONSENTIMENTO INFORMADO, ESCLARECIDO E LIVRE para Investigação Clínica

Parte Informativa

1. Título do projeto	Avaliação Estado Nutricional em indivíduos com Imunodeficiência Comum Variável
2. Descrição do projeto, sua natureza e objetivo	Pretende-se caracterizar o estado nutricional, a incidência de intolerâncias alimentares, a composição corporal e a qualidade de vida dos indivíduos com ICV.
3. Benefícios	A inclusão neste estudo permitirá uma melhor caracterização dos défices nutricionais e explorar o seu impacto no estado nutricional, qualidade de vida e capacidade funcional dos indivíduos com ICV. Após esta avaliação será realizado um ensino alimentar com o fornecimento das recomendações alimentares adaptadas à sua situação clínica.
4. Riscos graves e riscos frequentes	Da inclusão neste estudo não resulta qualquer risco para o participante

Anexo 2- Consentimento informado

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



Parte declarativa do profissional

Confirmando que expliquei à pessoa abaixo indicada, de forma adequada e inteligível, os procedimentos necessários ao ato referido neste documento. Respondi a todas as questões que me foram colocadas e assegurei-me de que houve um período de reflexão suficiente para a tomada da decisão. Expliquei que pode pedir para interromper ou mesmo desistir, caso sinta necessidade ou vontade de o fazer, sem que daí advenha qualquer prejuízo no contexto da sua assistência clínica. Informei que para conforto e respeito da sua privacidade, os dados que me irá fornecer, permanecerão confidenciais e anónimos.

Nome legível do profissional de saúde: | _____ |

Data Assinatura, número de cédula profissional ou número mecanográfico (se não aplicável a primeira disposição)

Unidade de Saúde

Contacto institucional do profissional de saúde

2

À Pessoa/representante

Por favor, leia com atenção todo o conteúdo deste documento. Não hesite em solicitar mais informações se não estiver completamente esclarecido/a. Verifique se todas as informações estão corretas. Se tudo estiver conforme, então assine este documento.

Parte declarativa da pessoa que consente

Declaro ter compreendido os objetivos de quanto me foi proposto e explicado pelo profissional de saúde que assina este documento, ter-me sido dada oportunidade de fazer todas as perguntas sobre o assunto e para todas elas ter obtido resposta esclarecedora, ter-me sido garantido que não haverá prejuízo para os meus direitos assistenciais se eu recusar esta solicitação, e ter-me sido dado tempo suficiente para refletir sobre esta proposta. Autorizo/Não autorizo (riscar o que não interessa) o ato indicado.

Anexo 2- Consentimento informado

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente

Nome: _____ ... /... /... (data) <i>Assinatura</i>

SE NÃO FOR O PRÓPRIO A ASSINAR POR IDADE OU INCAPACIDADE (se o menor tiver discernimento deve também assinar em cima)
NOME:
DOC. IDENTIFICAÇÃO N.º DATA OU VALIDADE /... /.....
GRAU DE PARENTESCO OU TIPO DE REPRESENTAÇÃO:
ASSINATURA

Nota: Este documento é feito em duas vias – uma para o processo/estudo e outra para ficar na posse de quem consente.

Anexo 3- Questionário GSRS



PROJETO DE INVESTIGAÇÃO NO ÂMBITO DO MESTRADO NUTRIÇÃO CLÍNICA 2021 -2022

“Avaliação do estado nutricional em indivíduos com imunodeficiência comum variável (ICV)”

QUESTIONÁRIO *Gastrointestinal Symptom rating Scale (GSRS)* validado em português do Brasil

Nome: _____ Nº hospitalar: _____

Apelido: _____ Código Paciente: _____

Data de preenchimento: _____

Por favor, para cada questão dê uma nota de 1 a 7, conforme a escala abaixo:

Escala de resposta (em intensidade ou frequência):

1. Nenhum desconforto / nenhuma vez
2. Desconforto mínimo / raras vezes
3. Desconforto leve / poucas vezes
4. Desconforto moderado / poucas vezes
5. Desconforto moderadamente severo / algumas vezes
6. Desconforto forte / muitas vezes
7. Desconforto muito forte / muitíssimas vezes

1. Você teve dores abdominais durante a semana passada? (Dor se refere a todos os tipos de dores no estômago ou do intestino/barriga).

Resposta: _____ Observação: _____

2. Você sentiu azia durante a semana passada? (Por azia queremos dizer uma dor em queimação ou desconforto em seu peito).

Resposta: _____ Observação: _____

3. Você sentiu refluxo ácido durante a semana passada? (Por refluxo ácido queremos dizer: regurgitação ou fluxo de fluido azedo ou amargo na boca).

Resposta: _____ Observação: _____

4. Você sentiu dor de fome no estômago durante a semana passada? (Esta sensação de estômago vazio está associada com a necessidade de comer entre as refeições).

Resposta: _____ Observação: _____

5. Você sentiu náuseas durante a semana passada? (Por náuseas queremos dizer uma sensação de mal estar iminente – parece que vai vomitar).

Resposta: _____ Observação: _____

6. Seu estômago ou barriga roncou durante a semana passada? (Rouco refere-se a barulhos ou ruídos no estômago).

Resposta: _____ Observação: _____

7. Você sentiu o seu estômago cheio de ar durante a semana passada? (Sentir o estômago cheio de ar se refere ao inchaço no estômago ou barriga).

Resposta: _____ Observação: _____

8. Você arrotou durante a semana passada? (Arrotar refere-se a trazer ar ou gás através da boca).

Resposta: _____ Observação: _____

9. Você eliminou gases ou teve flatulência durante a semana passada? (Eliminar gases ou flatulência refere-se à liberação de ar ou gás a partir do intestino).

Resposta: _____ Observação: _____

10. Você teve constipação/prisão de ventre durante a semana passada? (Constipação refere-se a uma capacidade reduzida de defecar).

Resposta: _____ Observação: _____

11. Você teve diarreia durante a semana passada? (Diarreia refere-se a fezes moles ou líquidas frequentes).

Resposta: _____ Observação: _____

12. Você teve/apresentou fezes moles durante a semana passada? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes moles).

Resposta: _____ Observação: _____

13. Você teve/apresentou fezes duras durante a semana passada? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado pelas fezes duras).

Resposta: _____ Observação: _____

14. Você sentiu uma necessidade urgente de evacuar durante a semana passada? (Por necessidade urgente entenda-se necessidade de correr ao banheiro para defecar).

Resposta: _____ Observação: _____

15. Ao ir ao banheiro durante a semana passada, você teve a sensação de não esvaziar completamente o intestino? (A sensação de que depois de terminar uma defecação, ainda há mais fezes que precisam ser eliminadas).

Resposta: _____ Observação: _____

Anexo 4- Questionário CVID_QoL

Questionário CVID QoL

Apelido:..... Nome:.....

Nº Hospitalar:..... Código Paciente:.....

Data nascimento:..... Data preenchimento:.....

Por favor, assinale com uma cruz, para cada uma das afirmações que se seguem, a opção que melhor descreva a sua condição, considerando o seu estado de saúde e a qualidade de vida.

Devido à minha doença, nos últimos três meses:

		Nunca	Raramente	Por vezes	Muitas vezes	Sempre
1	Senti-me triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Tive de mudar a minha alimentação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Senti raiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Tive diarreia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Tive de abdicar de fazer planos a longo prazo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Tive tosse e/ou expectoração	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Não consegui tratar da minha família como gostaria de ter feito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Tive medo que a minha saúde pudesse piorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Senti desconforto e/ou dor nas articulações	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Precisei de ajuda para tratar de mim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Tive medo de ficar sem medicamentos e/ou imunoglobulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Tive medo das reações à terapêutica com imunoglobulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Fiquei preocupado(a) com a minha vida futura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Evitei sair de casa devido à diarreia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Senti-me menos autónomo(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Tive medo de contagiar os outros com as minhas infeções	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>


Anexo 4- Questionário CVID_QoL

17	Tive dificuldade em desempenhar o meu trabalho habitual/estudar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Tive medo de morrer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Evitei sair de casa por causa da tosse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Tive tendência a isolar-me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Tive medo de ficar doente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Senti-me frágil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Senti-me condicionado(a) na minha vida sexual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Senti desconforto devido à terapêutica com imunoglobulina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Senti dificuldade em desempenhar as minhas atividades habituais de lazer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Senti-me incomodado(a) devido aos problemas da minha pele (manchas, vermelhidão, infeções)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Tive dificuldade de relacionamento com as pessoas que me rodeiam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Senti-me uma pessoa doente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Senti-me constrangido(a)/envergonhado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Tive medo de ser contagiado(a) pelas doenças de outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Senti-me perturbado(a) por me relacionar com doentes que têm a mesma doença que eu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Senti-me cansado(a)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verifique se respondeu a todas as afirmações.

Agradecemos a sua colaboração

Anexo 5- Questionário MEDAS

	<p>PROJETO DE INVESTIGAÇÃO NO ÂMBITO DO MESTRADO NUTRIÇÃO CLÍNICA 2021 -2022</p> <p>“Avaliação do estado nutricional em indivíduos com imunodeficiência comum variável (ICV)”</p>
---	---

Questionário de Adesão à Dieta Mediterrânica (MEDAS)- versão portuguesa

Nome: _____ Nº hospitalar: _____

Apelido: _____ Código Paciente: _____

Data de preenchimento: _____

Por favor, responda ao seguinte questionário com o objetivo de avaliarmos a sua adesão à Dieta Mediterrânica.

Questões	Resposta	Pontos
1. Utiliza o azeite como principal gordura culinária?		
2. Que quantidade de azeite consome num dia (incluindo uso para fritar, temperar saladas, refeições fora de casa, etc.)?		
3. Quantas porções de produtos hortícolas consome por dia? (1 porção: 200g; considere acompanhamentos como metade de uma porção)		
4. Quantas peças de fruta (incluindo sumos de fruta natural) consome por dia?		
5. Quantas porções de carne vermelha, hambúrguer ou produtos cárneos (presunto, salsicha, etc.) consome por dia? (1 porção: 100-150g)		
6. Quantas porções de manteiga, margarina, ou natas consome por dia? (1 porção: 12g)		
7. Quantas bebidas açucaradas ou gaseificadas bebe por dia?		
8. Quantos copos de vinho bebe por semana? (em copos)		
9. Quantas porções de leguminosas consome por semana? (1 porção: 150 g)		
10. Quantas porções de peixe ou marisco consome por semana? (1 porção: 100-150 g de peixe ou 4-5 unidades ou 200g de marisco)		
11. Quantas vezes por semana consome produtos de pastelaria ou doces comerciais (não caseiros), como bolos, bolachas, biscoitos?		
12. Quantas porções de frutos oleaginosos (nozes, amêndoas, incluindo amendoins) consome por semana? (1 porção 30g)		
13. Consome preferencialmente frango, peru ou coelho em vez de vitela, porco, hambúrguer ou salsicha?		
14. Quantas vezes por semana consome cozinhados com produtos hortícolas, massa, arroz ou outros pratos confeccionados com um refogado (molho à base de tomate, cebola, alho-francês ou alho e azeite)?		