Daniel Barreto de Melo

**Estado nutricional, massa óssea, aptidão cardiorrespiratória,
força muscular e populações linfocitárias de pacientes com
imunodeficiência comum variável**

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

Programa de Alergia e Imunopatologia

Orientadora: Prof. Dra. Myrthes Anna
Maragna Toledo Barros

(Versão corrigida. Resolução
CoPGr6018/11, de 13 de outubro de
2011. A versão original está disponível
na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2017

Daniel Barreto de Melo

**Estado nutricional, massa óssea, aptidão cardiorrespiratória,
força muscular e populações linfocitárias de pacientes com
imunodeficiência comum variável**

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

Programa de Alergia e Imunopatologia

Orientadora: Prof. Dra. Myrthes Anna
Maragna Toledo Barros

(Versão corrigida. Resolução
CoPGr6018/11, de 13 de outubro de
2011. A versão original está disponível
na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Melo, Daniel Barreto de

Estado nutricional, massa óssea, aptidão cardiorrespiratória, força muscular e populações linfocitárias de pacientes com imunodeficiência comum variável / Daniel Barreto de Melo. -- São Paulo, 2017.

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

Programa de Alergia e Imunopatologia.

Orientadora: Myrthes Anna Maragna Toledo Barros.

Descritores: 1.Estado nutricional 2.Sarcopenia 3.Densidade óssea 4.Osteoporose
5.Condicionamento físico humano 6.Força muscular 7.Subpopulações de linfócitos
8.Imunodeficiência de variável comum

USP/FM/DBD-204/17

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a cada paciente que me contemplou com um pouco do seu tempo para que a ele eu doasse o meu. Seus sorrisos é que motivaram o pesquisador que aqui nasceu.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus e a todos os seres de Luz que me protegem e me iluminam em todos os momentos da minha vida. Que meus passos sejam por vós guiados!

Agradeço à família que tenho por ser a melhor do mundo!! Não consigo pensar em dias mais felizes, se vocês não fizeram parte de cada um deles. A meus preciosos pais, Rosa e Valdinaldo, que sempre fizeram de tudo para me proporcionar as melhores oportunidades, experiências e alegrias. A gratidão e o amor que tenho por vocês são infinitos!! Aos irmãos, Gabriel, Felipe e Gustavo, meus grandes companheiros, minha “trupe”, exemplos de determinação. Aos queridíssimos sobrinhos Guilherme, Ravi e Natália, ícones de pureza e leveza dos meus dias. Às maravilhosas cunhadinhas Renata e Priscila, sempre muito carinhosas, atenciosas e especiais! Aos queridíssimos tios e tias Acássia, Lilian, Hortência, Fábio, Marco e Vânia, que são meus segundos pais, sempre participando ativamente da minha vida e gritando alto e de longe para que eu nunca desistisse de sonhar e acreditar em mim. À “voinha” Darcy, sempre tão presente e preocupada com o meu bem-estar. Foram 16 anos me recebendo quase todo dia para almoçar depois das aulas na escola... E olha onde estou! Ao querido Gabriel Santana, um verdadeiro parceiro de vida, sonhos e (pura) alegria. Seus estímulos e suporte fizeram e fazem toda a diferença! À sua família (Ritinha, Seu Santana, Dani, Davi, Adilson, Deh e Nando), que hoje também é a minha. Obrigado pelo acolhimento! Sinto-me um de vocês.

À minha incrível orientadora, Dra. Myrthes Toledo Barros, sempre atenciosa, cuidadosa, preocupada, companheira e disposta a ensinar e ajudar. daquelas pessoas que não fazem questão de chegar ao pote de ouro sozinhas, mas das que puxam pelo braço e levam ao tesouro. Muito obrigado por nunca medir esforços para me fazer um orientando e um ser humano mais feliz e realizado!

À queridíssima prima-irmã Gabriela, unidos no berço, tem sido meu grude desde o nascimento. Aos meus grandes amigos-irmãos de Aracaju: Carla, Gabi, Beto, Ruam. Aos amigos aracajuanos-paulistanos: Mariana, Andressa, Clarice. Aos de São Paulo (ou aqui alocados): Sofia e família; Simone; aos Paulistanos por Opção; e ao trio que compõe nosso quarteto fantástico da nutrição esportiva Giovana, Cesar, Victoria. Vocês são os irmãos que a vida me trouxe! Meus leais companheiros!

Aos colegas de pós-graduação (Bruno, Érica e Renata) pelos ótimos e longos debates sobre nossas pesquisas e dia a dia. Um agradecimento especial pela ajuda na finalização deste mestrado!

Aos funcionários Serafim Fidalgo, Oswaldo Junior e Rosana Coutinho, do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia. Sou muito grato a vocês por toda a atenção e boa vontade em todos os momentos nos quais precisei de alguma ajuda, informação ou qualquer outra coisa.

Ao pessoal do LACRE, da Disciplina de Reumatologia, em especial a Dra. Ana Lúcia, Dra. Fernanda, não apenas por cederem a ergoespirometria, como também por sempre serem extremamente atenciosas; ao Prof. Bruno Gualano e Fabiana Benatti, por

expandirem minhas percepções sobre pesquisa científica e me darem valiosas dicas quanto ao meu trabalho; a Saulo Gil pelas explicações e dicas com os testes; a Ana Paula e Renato, por sempre me ajudarem com as coletas e serem bastante atenciosos.

À Prof. Dra. Rosa Pereira, Liliam e Valéria, do Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia. Um agradecimento especial à Dra. Rosa por ceder o densitômetro para as avaliações e a Liliam pelas tantas tardes de coletas, conversas, debates e aprendizado.

A Eleni, secretária do Programa de Pós-graduação em Alergia e Imunopatologia, sempre muito simpática, eficiente e disposta a ajudar.

Aos meus orientadores e professores das graduações, que me inspiraram a trilhar a vida acadêmica e a querer ser o melhor profissional possível. Em especial, em ordem cronológica, a Patrícia Prado, Martha Bragança, Marcos Bezerra, Rogério Wichi. Vocês fizeram A diferença!!

Ao Prof. Marcelo Rogero, que me despertou a paixão pela Genômica Nutricional e me fez amar a Imunologia antes mesmo de eu começar a entendê-la. Uma sementinha foi plantada e hoje os frutos estão sendo colhidos.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para o meu crescimento!

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Imunodeficiência comum variável.....	14
1.2 Estado Nutricional	17
1.3 Massa óssea.....	19
1.4 Aptidão cardiorrespiratória e força muscular.....	22
1.5 Populações linfocitárias	25
2 OBJETIVOS	28
3 MATERIAIS E MÉTODOS	29
3.1 Desenho de estudo e população	29
3.2 Caracterização da doença.....	30
3.3 Estado nutricional	31
3.3.1 Índice de massa corporal.....	31
3.3.2 Composição corporal	31
3.4 Massa óssea.....	32
3.5 Aptidão cardiorrespiratória	33
3.6 Força muscular.....	35
3.7 Exames laboratoriais	35
3.8 Interação entre os parâmetros	36
3.9 Análise estatística.....	36
3.10 Ética em pesquisa.....	37
4 RESULTADOS	39
5 DISCUSSÃO	49
6 CONCLUSÕES.....	57
7 ANEXO.....	59
8 REFERÊNCIAS.....	64

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ΔT	Delta do tempo de doença sem tratamento
CB	Circunferência do braço
CC	Circunferência da cintura
CD	Cluster de diferenciação
CP	Circunferência da panturrilha
DMO	Densidade mineral óssea
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DXA	Densitometria por dupla emissão de raios-X
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICV	Imunodeficiência comum variável
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
MAR	Massa muscular apendicular relativa
MG	Massa de gordura
MM	Massa magra
MMA	Massa muscular apendicular
OPG	Osteoprotegerina
PCR	Proteína C reativa
QR	Coefficiente respiratório
RANK	Receptor do ativador do fator nuclear Kappa B
RANKL	Ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B
TARV	Terapia antirretroviral
TNF	Fator de necrose tumoral
VE/VO ₂	Equivalente ventilatório de oxigênio
VE/VCO ₂	Equivalente ventilatório de dióxido de carbono
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO _{2pico}	Consumo de oxigênio no pico do exercício

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos pacientes.	29
Figura 2 - Teste exato de Fisher ($p=0,029$): distribuição de pacientes com imunodeficiência comum variável, de acordo com o ponto de corte estabelecido para a contagem linfócitos T CD4 ⁺ (650 células/mm ³), em relação presença de massa óssea alterada	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição corporal e densidade mineral óssea de pacientes com imunodeficiência comum variável, de acordo com a distribuição acima ou abaixo do ponto de corte estabelecido para linfócitos T CD4 ⁺	41
Tabela 2 – Dados do teste cardiorrespiratório máximo e dinamometria de mão de pacientes com imunodeficiência comum variável	44
Tabela 3 – Exames laboratoriais de pacientes com imunodeficiência comum variável	46
Tabela 4 – Modelos de regressão linear múltipla para análise da associação entre a contagem de linfócitos T CD4 ⁺ e B CD19 ⁺ (variáveis independentes) com parâmetros ósseos, de composição corporal, aptidão cardiorrespiratória e força muscular (desfechos).	47

RESUMO

Melo DB. Estado nutricional, massa óssea, aptidão cardiorrespiratória, força muscular e populações linfocitárias de pacientes com imunodeficiência comum variável [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

A imunodeficiência comum variável (ICV) é a imunodeficiência primária sintomática mais frequente em adultos, caracterizada pela redução dos níveis séricos de IgG e de ao menos um dos isotipos IgA ou IgM. Em aproximadamente 50% dos casos a imunidade celular também está comprometida, podendo ser detectadas alterações quantitativas e funcionais das populações de linfócitos T. Os pacientes geralmente cursam com infecções crônicas ou recorrentes do trato respiratório e gastrointestinal, sendo comuns também as associações com doenças autoimunes e inflamatórias, doença granulomatosa, linfoproliferações benignas e malignidades como carcinomas e, em especial, linfomas. Como decorrência, os pacientes com ICV mantêm um quadro de inflamação crônica, maior risco de desnutrição, osteoporose e perda de massa muscular, além de menor aptidão cardiorrespiratória e comprometimento da função muscular, os quais mais recentemente têm sido relacionados a alterações de populações linfocitárias T e B em contextos patológicos variados. Este estudo teve por objetivo caracterizar em pacientes com ICV o estado nutricional, a massa óssea, a aptidão cardiorrespiratória e a força muscular e relacioná-los à contagem de subpopulações linfocitárias e parâmetros inflamatórios em sangue periférico. A composição corporal e a massa óssea foram avaliadas por densitometria por dupla emissão de raios-X (DXA), o índice de massa corporal (IMC) a partir do peso e estatura, a aptidão cardiorrespiratória por teste cardiorrespiratório máximo, a força muscular por dinamômetro de mão. As populações linfocitárias de células CD4⁺, CD8⁺ e CD19⁺ no sangue periférico foram avaliadas por citometria de fluxo. Os parâmetros inflamatórios séricos avaliados foram velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa (PCR), ferritina, transferrina e beta-2 microglobulina. Realizaram-se testes de comparação entre médias e modelos de regressão linear, assumindo $p < 0,05$. Foram avaliados 34 pacientes com média de idade de $37,3 \pm 10,8$ anos. Aproximadamente metade dos indivíduos (47,1%) estava eutrófica, 41,2% apresentavam sobrepeso ou obesidade e apenas uma minoria (11,8%) estava desnutrida, sendo a média do IMC do grupo inteiro $24,24 \pm 4,64$ kg/m². Apesar da baixa prevalência de desnutrição, 27,7% dos pacientes demonstraram diminuição de massa

muscular e 57,6% de massa óssea. Quanto à aptidão cardiorrespiratória e à força muscular, 88,9% e 17,9% dos pacientes foram classificados com baixa aptidão e fraqueza, respectivamente, sendo a média do consumo de oxigênio no pico do exercício ($VO_{2\text{pico}}$) $25,38 \pm 6,39$ ml/kg/min. No que diz respeito às populações linfocitárias, as médias das contagens de linfócitos foram: $CD4^+$ 615 ± 242 cel/mm³; $CD8^+$ 680 ± 528 cel/mm³ e $CD19^+$ 149 ± 131 cel/mm³. Não foram observadas associações entre a diminuição da capacidade cardiorrespiratória e os valores das diversas subpopulações linfocitárias analisadas. A análise dos modelos de regressão, incluindo variáveis de controle, demonstrou que os níveis mais baixos de linfócitos B $CD19^+$ estavam relacionados à diminuição dos parâmetros de massa muscular; por outro lado, observou-se associação positiva entre a contagem de linfócitos T $CD4^+$ e a massa magra, massa muscular apendicular (MMA), massa muscular apendicular relativa (MAR), densidade mineral óssea (DMO) lombar e seu T-score, DMO de fêmur total e seus T- e Z-scores, não havendo associação com os marcadores inflamatórios. A partir de valores de linfócitos T $CD4^+$, foi gerado um ponto de corte (650 células/mm³), para maior risco de osteopenia e osteoporose ($p=0,029$). Quando os pacientes foram distribuídos abaixo ou acima desse valor, foi observada diferença estatística quanto ao peso ($p=0,004$), massa magra ($p=0,027$), MMA ($p=0,022$) MAR ($p=0,029$), circunferência do braço ($p=0,013$) e panturrilha ($p=0,005$), conteúdo mineral ósseo total ($p=0,005$), DMO lombar ($p=0,005$) e respectivos T- ($p=0,005$) e Z-scores ($p=0,016$), DMO de fêmur ($p<0,001$) e seus T- ($p=0,001$) e Z-scores ($p=0,001$), DMO de colo de fêmur ($p=0,035$) e T-score ($p=0,041$), não sendo significativo apenas para o Z-score do colo femoral ($p=0,053$). Em conclusão, foram observados em pacientes com ICV o predomínio de eutrofia e sobrepeso; baixa aptidão cardiorrespiratória; diminuição da massa muscular e massa óssea, que apresentou associação aos baixos valores de linfócitos T $CD4^+$; e a relação entre a diminuição da massa e força muscular e a redução dos linfócitos B $CD19^+$. Esses resultados são inéditos e sugestivos de que os valores de linfócitos T $CD4^+$ abaixo de 650 células/mm³ possam ser preditivos para a presença de alterações do metabolismo ósseo e da massa muscular em pacientes com imunodeficiência comum variável.

Descritores: estado nutricional; sarcopenia; densidade óssea; osteoporose; condicionamento físico humano; força muscular; subpopulações de linfócitos; imunodeficiência de variável comum.

SUMMARY

Melo DB. Nutritional status, bone mass, cardiorespiratory fitness, muscle strength and lymphocyte populations of patients with common variable immunodeficiency [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Common variable immunodeficiency (CVID) is the most frequent symptomatic primary immunodeficiency in adults, characterized a marked decrease of serum IgG and of at least one of the isotypes IgA or IgM. Around half of the patients also have impairment of cell-mediated immunity, in which T lymphocytes quantity and function changes can be observed. CVID patients frequently have chronic or recurrent respiratory and gastrointestinal infections, autoimmune, autoinflammatory and granulomatous diseases, benign lymphoproliferative disorders and malignancy, such as carcinoma and especially lymphoma. Thus, they are at a chronic inflammatory state, with a higher risk for malnourishment, osteoporosis and muscle mass loss, besides low cardiorespiratory fitness and muscle strength, which was recently related to T and B lymphocytes changes in different disease contexts. This study aimed to characterize nutritional status, bone mass, cardiorespiratory fitness, muscle strength and link them to lymphocyte populations and inflammatory markers of patients with CVID. Body composition and bone mass were assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), body mass index (BMI) by weight and height, cardiorespiratory fitness by maximal cardiorespiratory fitness test, muscle strength by hand dynamometer. Peripheral blood CD4⁺, CD8⁺ and CD19⁺ lymphocytes were assessed by flow cytometry. Serum inflammatory markers erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, ferritin, transferrin and beta-2 microglobulin were measured. Difference between means and linear regression tests were made, assuming $p < 0,05$. Thirty-four patients with mean age of 37.3 ± 10.8 years were assessed in this study. Mean BMI was 24.24 ± 4.64 kg/m², in which around half (47.1%) were eutrophic, 41.2% were overweight or obese and the minority (11.8%) was malnourished. Despite low prevalence of malnourishment, 27.7% of the patients had low lean mass and 57.6% had low bone mass. Regarding cardiorespiratory fitness and muscle strength, 88.9% and 17.9% were classified as low and weak, respectively, presenting a $\text{VO}_{2\text{peak}}$ of 25.38 ± 6.39 ml/kg/min. Concerning lymphocyte populations, CD4⁺ lymphocyte count was 615 ± 242 cells/mm³, T CD8⁺ was

680 $\pm$ 528 cells/mm³ and B CD19⁺ was 149 $\pm$ 131 cells/mm³. There was no association between cardiorespiratory fitness and lymphocytes subsets counts. Regressions models which included controlling variables showed that lower B CD19⁺ cells are related to the decrease of muscle mass parameters; on the other hand, we observed a positive association between T CD4⁺ lymphocyte count and lean mass, appendicular lean mass (ALM), relative ALM, total bone mineral content, lumbar spine bone mineral density (BMD) and its T-score, femur BMD and its T- and Z-score, having no association with inflammatory markers. Using T CD4⁺ values, a cutoff (650 cells/mm³) was generated for increased risk of osteopenia and osteoporosis (p=0,029). When all patients were divided in two groups, above and below this cutoff, it was seen statistical difference for weight (p=0,004), lean mass (p=0,027), ALM (p=0,022), relative ALM (p=0,029), arm (p=0,013) and calf (p=0,005) circumferences, total bone mineral content (p=0,005), lumbar BMD (p=0,005) and its T- (p=0,005) and Z-scores (p=0,005), femur BMD (p<0,001) and its T- (p=0,001) and Z-scores (p=0,001), femoral neck BMD (p=0,035) and its T-score (p=0,041), but not for femoral neck Z-score (p=0,053). After all, there were observed the following alterations in patient with CVID: predominance of eutrophy and overweight; low cardiorespiratory fitness; decrease of muscle mass and bone mass, which were associated to lower values of T CD4⁺ lymphocytes; relationship between the decrease of muscle mass and strength and the decrease of B CD19⁺ count. Similar data has never been published literature and is highly suggestive that T CD4⁺ lymphocytes count below 650 cells/mm³ in CVID patients can predictive of changes to the bone metabolism and muscle mass.

Descriptors: nutritional status; sarcopenia; bone density; osteoporosis; physical conditioning, human; muscle strength; lymphocyte subsets; common variable immunodeficiency.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Imunodeficiência comum variável

A imunodeficiência comum variável (ICV) é a imunodeficiência primária sintomática mais comum em adultos e afeta igualmente ambos os sexos. Sua prevalência tem sido estimada entre 1:10.000 e 1:100.000 na população geral, dependendo do país estudado (BONILLA et al., 2016).

Embora a apresentação inicial da ICV ocorra mais comumente na segunda e na terceira décadas de vida, pode ser diagnosticada também na infância, com pico entre 8 e 10 anos, assim como qualquer outro grupo etário (CUNNINGHAM-RUNDLES; BODIAN, 1999; RESNICK et al., 2012; SALZER; WARNATZ; PETER, 2012).

A ICV é caracterizada pela presença de hipogamaglobulinemia com níveis séricos acentuadamente baixos de IgG (inferiores a 4,5 g/L em adultos ou dois desvios-padrão abaixo da média para a idade) e valores reduzidos ou indetectáveis de ao menos um dos isótipos IgA e/ou IgM e preencher os seguintes requisitos: I) início dos sintomas após dois anos de idade; II) ausência de hemaglutininas e/ou resposta insatisfatória à vacinação; III) exclusão de outras possíveis causas que possam afetar a produção de anticorpos (EUROPEAN SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES, 2006). É aconselhável que o diagnóstico não seja estabelecido antes dos quatro anos de idade (BONILLA et al., 2016).

Em geral, as causas da ICV são desconhecidas. Em menos de 15% dos casos, sabe-se que são hereditárias, decorrentes de mutações autossômicas dominantes ou recessivas em um ou mais genes que afetam tanto a imunidade humoral quanto a celular. Embora algumas formas monogênicas já tenham sido descritas, acredita-se que

haja predominância de herança poligênica (NOTARANGELO et al., 2009; ORANGE et al., 2011). É provável que entre os 85% restantes também possam existir defeitos em genes ainda não associados à patogênese da ICV (YAZDANI et al., 2014).

O sistema imune adaptativo é o mais afetado na ICV. Apesar de haver prejuízos à produção e função dos anticorpos, 90% dos pacientes apresentam níveis normais de linfócitos B periféricos, o que sugere a ocorrência de defeitos nas fases finais do seu desenvolvimento. Outros pacientes possuem células B com fenótipo característico de células imaturas, com aumento do volume, uso restrito de famílias de gene VH e perda da capacidade de mutação dos genes da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (BRAUN et al., 1992; FARRANT et al., 1989).

Outras alterações do sistema imune também podem estar presentes, como disfunção de monócitos/macrófagos e linfócitos T. Este prejuízo à função dos linfócitos T acomete aproximadamente metade dos pacientes com ICV (CUNNINGHAM-RUNDLES; BODIAN, 1999) que pode apresentar níveis reduzidos de linfócitos T CD4⁺ e aumentados de CD8⁺ efetores de memória (BATEMAN et al., 2012). Além disso, pacientes com ICV apresentam menor quantidade de células *natural killer* (NK) (ASPALTER et al., 2000) e células T *natural killer* (NKT), o que parece estar associado à menor tolerância imunológica e maior suscetibilidade ao câncer (CARVALHO et al., 2010; GAO et al., 2014).

Trata-se de uma condição de difícil diagnóstico, visto que pode afetar diversos órgãos e sistemas, o que frequentemente ocasiona o atraso do início do tratamento, havendo casos em que o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico passa dos 15 anos (CHAPEL et al., 2008).

Pacientes com ICV frequentemente cursam com infecções crônicas ou recorrentes do trato respiratório, bronquiectasia, esplenomegalia, doenças autoimunes,

doenças inflamatórias, gastrointestinais, malignidades, especialmente as de natureza linfoproliferativa, entre outros acometimentos (CHAPEL et al., 2008; RESNICK et al., 2012).

Os pacientes com ICV geralmente podem ser divididos em dois fenótipos, que parecem permanecer estáveis ao longo da vida: os que apresentam apenas infecções e os que tendem a apresentar infecções, mas também poder desenvolver diversas complicações (BONILLA et al., 2016). Segundo Resnick et al. (2012), o risco de morte é 11 vezes maior quando há uma ou mais complicações não infecciosas, comparado à presença de complicações apenas infecciosas, sendo linfoma, má absorção, doenças hepáticas, gastrointestinais e pulmonares crônicas com prejuízo da função pulmonar as condições mais associadas à mortalidade.

Dentre as infecções, as do trato sino-respiratório são as que mais afetam esses pacientes, havendo episódios de pneumonia, sinusite, otite e/ou bronquite em alguma ocasião. A recorrência das infecções pulmonares frequentemente leva ao surgimento de doença pulmonar crônica e bronquiectasias, com progressiva perda da função pulmonar (KING, 2011; RESNICK et al., 2012), que, às vezes, pode continuar a se agravar, mesmo com a reposição de imunoglobulina (CUNNINGHAM-RUNDLES, 2010).

A doença gastrointestinal é outro acometimento com repercussões clínicas relevantes. Na ausência da IgA, anticorpo que atua na proteção de mucosas, é comum ocorrerem infecções gastrointestinais (BALDOVINO et al., 2013), como *Helicobacter pylori*, frequentemente associado a episódios de gastrite, e *Giardia lamblia*, a qual leva à ocorrência de diarreia transitória ou persistente (RESNICK et al., 2012).

Um quadro mais grave ocorre quando a diarreia é decorrente da presença de doença inflamatória intestinal, que leva à perda de peso, esteatorreia e má absorção. Neste caso, os achados histológicos obtidos a partir de biopsias do trato gastrointestinal

incluem achatamento das vilosidades, apoptose das células intestinais da cripta, hiperplasia nodular linfoide, folículos linfoides hiperplásicos, ausência de plasmócitos, infiltração linfocitária intraepitelial (ABBOTT; GELFAND, 2015) e achatamento das vilosidades do intestino delgado semelhante à doença celíaca, mas não responsiva à retirada do glúten (CUNNINGHAM-RUNDLES, 2012). Além disso, pacientes com ICV podem apresentar gastrite e colite linfocíticas, enterocolite colagenosa, doença granulomatosa, doença do enxerto contra hospedeiro (DANIELS et al., 2007), carcinomas e adenocarcinomas, os quais podem levar à ressecção parcial ou total do estômago e consequente redução da capacidade digestiva e absorptiva (DE PETRIS et al., 2014; JOLLES, 2013).

O tratamento primário da ICV é feito com reposição de imunoglobulina intravenosa ou subcutânea, com objetivo principal de prevenir infecções, que passam a ocorrer com menor frequência após início do tratamento. A depender das complicações desenvolvidas pelos pacientes, condutas específicas também são adotadas (CUNNINGHAM-RUNDLES, 2010).

1.2 Estado nutricional

Diante da ocorrência de infecções e prejuízos à digestão e absorção, os pacientes com ICV são um grupo vulnerável à desnutrição e/ou sarcopenia. Apesar de poucos estudos terem realizado uma ampla avaliação nutricional dessa população, observa-se que estão presentes tanto a depleção de micronutrientes, como ferro (CHAPEL et al., 2008), zinco e vitaminas A (DOS SANTOS-VALENTE et al., 2012), D (AMAYA-MEJÍA et al., 2013), E (ASLAM et al., 2004), B₆ (BIERWIRTH et al., 2008) e B12 (YOUSRY; STRUPP; BRÜNING, 1998), quanto a de tecidos muscular e adiposo,

sendo esta mais marcante na ausência de IgA ou valores mais baixos de linfócitos T CD4⁺ (MUSCARITOLI et al., 2001). Ainda, a ingestão insuficiente de alguns nutrientes pode agravar o estado nutricional, como observado por Baris et al. (2011), ao relatarem ingestão insuficiente de cálcio em pacientes com ICV, que pode estar associada à maior ocorrência de osteopenia ou osteoporose nessa população.

Não há recomendações específicas para aumento da ingestão de macro e micronutrientes em pacientes com ICV, porém sua demanda é evidente. Na infecção pelo HIV, por exemplo, as necessidades energéticas estão aumentadas e pode ser necessário ofertar até 150% das recomendações diárias para carboidratos, lipídeos e proteínas e até cinco vezes mais vitaminas e minerais. Em indivíduos assintomáticos, sugere-se um aumento de 10% no aporte calórico; na presença de infecções pulmonares ou diarreia crônica, recomenda-se o aumento de 20 a 30% da ingestão calórica (ROSE; HALL; MARTINEZ-ALIER, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003a).

O déficit calórico moderado a severo exerce efeito indesejável sobre a ocorrência de infecções, tempo em UTI e necessidade de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados, enquanto uma restrição leve se mostra prejudicial apenas na ausência de adequada ingestão proteica (ARABI et al., 2015; MARIK; HOOPER, 2016; PETROS et al., 2016; ZUSMAN et al., 2016). Em longo prazo, o déficit calórico pode levar a um quadro de desnutrição, que, independente de doenças, implica a instalação de quadro inflamatório, com hipercatabolismo, alterações metabólicas, anorexia, prejuízos ao sistema imune e maior mortalidade, independente da faixa etária (ACEVEDO et al., 2017; SÖDERSTRÖM et al., 2017; TAKELE et al., 2016). Se associada a doenças, os prejuízos da desnutrição acabam sendo potencializados. Todavia, não são apenas os indivíduos com baixo peso que apresentam risco aumentado para alterações indesejáveis à composição corporal e ao metabolismo como um todo.

A sarcopenia, apesar de ocorrer principalmente em populações mais idosas, pode acometer indivíduos mais jovens, especialmente na presença de certas doenças, podendo afetar diferentes faixas de peso (JOHNSON STOKLOSSA et al., 2017; PINTO NETO et al., 2016). Em geral, caracteriza-se pela diminuição progressiva e generalizada da massa e força muscular, com risco aumentado para efeitos adversos, como incapacidade física, pior qualidade de vida e morte, sendo o diagnóstico feito a partir da diminuição da massa muscular associada à perda da força muscular e/ou diminuição do desempenho físico (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

Na infecção pelo HIV, a ocorrência de sarcopenia tem sido bastante estudada. Pinto Neto et al. (2016) analisaram o risco de sarcopenia em pacientes infectados pelo HIV, comparando-os a controles 10 anos mais velhos, e observaram risco aumentado em 4,95 vezes. Erlandson et al. (2013) conduziram testes funcionais em pacientes soropositivos e verificaram menor massa muscular e densidade mineral óssea naqueles com menor funcionalidade, reforçando a integração entre os pilares da sarcopenia. Além disso, evidências também indicam que há uma redução mais acentuada na força muscular e desempenho físico nessa população (SCHRACK et al., 2015, 2016). Por outro lado, alguns autores questionam se a sarcopenia realmente é uma característica marcante da infecção pelo HIV, ao nem sempre observarem relevante diminuição da funcionalidade (REES et al., 2016; WALLET et al., 2015), contudo apontam para o preenchimento de critérios para fragilidade - especialmente os não relacionados à sarcopenia - por uma maior proporção de indivíduos (REES et al., 2016).

1.3 Massa óssea

Diante do estado inflamatório crônico e elevada demanda metabólica gerados pelas infecções recorrentes e da perda entérica de nutrientes ocasionada por quadros de

diarreia, os pacientes com ICV são um grupo de risco para distúrbios no metabolismo ósseo. Baris et al. (2011) avaliaram um grupo de 22 crianças, adolescentes e adultos jovens com ICV e observaram diminuição de densidade mineral óssea lombar em 15 indivíduos (68,2%) e do colo femoral em nove (52,3%), além de cinco pacientes (22,7%) com histórico de fratura, dentre os quais quatro (80%) tinham osteoporose. Esse foi o único estudo que avaliou a massa óssea e ocorrência de fraturas nessa população, todavia inúmeras pesquisas verificaram prejuízos ao metabolismo ósseo de pacientes com quadros clínicos semelhantes.

Indivíduos infectados pelo HIV apresentam alterações na densidade mineral óssea e maior risco de fraturas, em comparação a não infectados de mesma idade. A diminuição da massa óssea se agrava conforme maior tempo desde o diagnóstico e está associada a um fenótipo de fragilidade. Calcula-se que o risco de fratura em geral nessa população está aumentado em três vezes e o de fratura de quadril em nove vezes (BREGIGEON et al., 2017; PRIETO-ALHAMBRA et al., 2014).

Na doença celíaca, as alterações histológicas duodenais, mas não a presença dos sintomas, se associa à ocorrência de baixa densidade mineral óssea lombar (POSTHUMUS; AL-TOMA, 2017), estando a recuperação da mucosa duodenal após a retirada do glúten correlacionada à normalidade da massa óssea (LARUSSA et al., 2017). Contudo, a diminuição da massa óssea está além das alterações histológicas do trato gastrointestinal. Outros fatores que atuam em conjunto para a redução da densidade mineral óssea são a ingestão insuficiente de cálcio e vitaminas D e K, alterações hormonais, uso de corticosteroides, inatividade física, fumo, abuso de álcool e a instalação de um quadro inflamatório crônico, em que diversas citocinas atuam de forma a aumentar a reabsorção óssea (PHAN; GUGLIELMI, 2016).

O metabolismo ósseo é controlado especialmente pelo equilíbrio na atividade de osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, que pode ser alterado de acordo com demandas fisiológicas ou patológicas. O ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL) é uma citocina que apresenta diversas funções no sistema imunológico e atua no estímulo da osteoclastogênese. É produzida principalmente por osteoblastos, mas também por osteócitos, fibroblastos, linfócitos T e B ativados e células dendríticas maduras. O RANKL se liga ao receptor (RANK), expresso em linfócitos T e B, células dendríticas, fibroblastos e especialmente em células precursoras de osteoclastos, estimulando sua diferenciação, que culmina no aumento da reabsorção óssea. Por outro lado, outra citocina, a osteoprotegerina (OPG), produzida por osteoblastos, linfócitos B e células dendríticas, atua de forma a impedir a ligação do RANKL ao RANK, diminuindo a reabsorção óssea (PIETSCHMANN et al., 2016).

Em condições fisiológicas, os linfócitos B são responsáveis pela produção de grande parte da osteoprotegerina (OPG) (LI et al., 2007), porém na presença de inflamação crônica, como ocorre na artrite reumatoide, parece haver alteração na atividade de linfócitos B de memória, com menor produção de OPG e maior do RANKL. Esse desequilíbrio na proporção de RANKL e OPG parece estar associado às deformidades articulares e osteoporose frequentes na doença. Na utilização de medicamentos depletors de linfócitos B ou do imunobiológico denosumab (anti-RANKL), observa-se uma menor progressão da doença osteoarticular e aumento da densidade mineral óssea (DEODHAR et al., 2010; OTA et al., 2016), o que confirma o papel dessas células e citocinas na reabsorção óssea em um contexto patológico e inflamatório.

1.4 Aptidão cardiorrespiratória e força muscular

A aptidão cardiorrespiratória representa a habilidade em realizar exercícios dinâmicos em moderada a alta intensidade e utilizando grandes músculos por períodos prolongados, sendo o consumo máximo de oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x}$), que é o produto do débito cardíaco pela diferença arteriovenosa de oxigênio, aceito como o critério de sua mensuração (AMERICAN COLLEGE OF SPORT MEDICINE, 2014).

O aumento do condicionamento cardiorrespiratório tem sido extensivamente associado à prevenção de diversas doenças e à diminuição da morbi-mortalidade. Blair et al. (1989) conduziram um estudo prospectivo com 10.224 homens e 3.120 mulheres saudáveis ao longo de oito anos e observaram maior taxa de mortalidade por todas as causas nos indivíduos com menor condicionamento físico, situados no quintil inferior do tempo máximo realizado em teste de esteira, mesmo após inclusão de variáveis de controle.

Na infecção pelo HIV, observa-se diminuição do consumo máximo de oxigênio em indivíduos submetidos a testes máximos (RAMÍREZ-MARRERO et al., 2014; SULLIVAN et al., 2014; VANCAMPFORT et al., 2016), apesar de se tratar de uma população sem acometimento pulmonar frequente, quando em uso da terapia antirretroviral (TARV). Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), existe grande prejuízo à função pulmonar e este se reflete em menor condicionamento cardiorrespiratório (AMANN et al., 2010; MIRDAMADI et al., 2016), o que representa maior risco de mortalidade nesses indivíduos (GARCIA-RIO et al., 2012). O mesmo ocorre no câncer de pulmão de células não pequenas, em que há menor VO_{2pico} , sendo esta variável um forte preditor de mortalidade por todas as causas (JONES et al., 2010).

A força muscular é outro componente do condicionamento físico que também está associado a desfechos clínicos relevantes. Tecnicamente, a força muscular representa a força externa que pode ser gerada por um músculo ou grupo muscular, contudo costuma ser citada como a resistência superada. Ela pode ser estática ou dinâmica e mensurada a partir de diversos métodos, como através de dinamômetros de mão, testes de uma repetição máxima e testes isocinéticos (AMERICAN COLLEGE OF SPORT MEDICINE, 2014). Independentemente do método, a força muscular é um forte preditor de mortalidade em diferentes faixas etárias, na presença ou não de patologias (COOPER et al., 2010; VOLAKLIS; HALLE; MEISINGER, 2015).

Em idosos, diversos estudos demonstram que a diminuição da força muscular implica aumento substancial do risco de mortalidade. Ling et al. (2010) acompanharam 555 idosos com 85 anos de idade por uma média de 9,5 anos e observaram aumento no risco de mortalidade por todas as causas para cada perda de 5% na força de preensão manual. Da mesma forma, Cooper et al. (2010) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise e analisaram a relação de alguns testes funcionais, incluindo a força de preensão manual, com a mortalidade em indivíduos de diversas faixas etárias e verificaram resultados similares, sendo a associação da força muscular com a mortalidade mais forte nos indivíduos com 60 anos ou mais.

No que diz respeito à relação da força com a mortalidade na ocorrência de patologias, o mesmo padrão se repete. Chen et al. (2011) avaliaram a força de preensão manual (*handgrip strength*) de 61 pacientes com câncer esofágico que seriam submetidos à esofagectomia com reconstrução relataram maiores taxas de complicação e mortalidade nos seis meses subsequentes ao procedimento cirúrgico naqueles indivíduos com menor força muscular. O mesmo ocorre na DPOC, como relatado por Puhan et al. (2013), ao avaliar a força de preensão manual de 409 pacientes e observar

que esta variável se associou à mortalidade e à qualidade de vida durante os dois anos que se seguiram.

Já em indivíduos infectados por HIV, nem sempre se observa diminuição da força muscular (CRAWFORD et al., 2013; SCHRACK et al., 2016), quando como comparados a não infectados, porém esta diminui de forma mais acentuada com o passar dos anos (SCHRACK et al., 2016). Além disso, a ocorrência de lipodistrofia, baixa massa muscular, aumento da proteína C reativa e dos receptores solúveis do fator de necrose tumoral I e II e maior idade se mostraram preditores da redução da força de preensão manual, a partir de alguns modelos de regressão linear simples e múltipla (CRAWFORD et al., 2013).

A diminuição da força muscular e da capacidade cardiorrespiratória estão associadas a um fenótipo clínico de fragilidade cuja prevalência aumenta com o envelhecimento e na presença de diversas doenças. Este fenótipo caracteriza-se pela perda não intencional de peso, diminuição da atividade física e da velocidade de caminhada, baixa energia ou exaustão, e fraqueza muscular, estando também associado à ocorrência de inflamação sistêmica, osteoporose, sarcopenia e maior mortalidade (HE et al., 2016; LANGMANN et al., 2017; WILSON et al., 2017).

Até o momento, não há publicações acerca da aptidão cardiorrespiratória e força muscular em pacientes com imunodeficiência comum variável. Levando em consideração que em doenças com quadros clínicos similares os pacientes apresentam diminuição dessas variáveis, estando associada à mortalidade, faz-se necessário caracterizar essa população, a fim de trazer à tona a importância dessas avaliações na prática clínica e favorecer a realização de intervenções que possam melhorar o estado geral de saúde desses pacientes.

1.5 Populações linfocitárias

A característica mais elementar na ICV, que está presente em todos os pacientes, é o prejuízo à produção de anticorpos, decorrente de falhas na função dos linfócitos B ou em células que participam de sua ativação. Ao estímulo *in vitro*, há pacientes cuja produção de anticorpos pelos linfócitos B ocorre normalmente; há outros nos quais ela não ocorre; e, ainda, há aqueles que apresentam produção apenas de IgM, com incapacidade de troca de classe (BRYANT et al., 1990).

Os linfócitos B têm como principal função o combate a microrganismos, essencialmente através da produção de anticorpos, que pode depender ou não de linfócitos T. Contudo se trata uma célula com ações mais abrangentes, atuando na diferenciação celular e inflamação, por meio da liberação de citocinas e quimiocinas que medeiam diversas atividades biológicas. Na artrite reumatoide, por exemplo, os linfócitos B de memória apresentam maior produção de RANKL e menor de OPG, mediados por IFN- γ , estimulando a reabsorção óssea (DEODHAR et al., 2010; OTA et al., 2016). Por outro lado, observa-se que camundongos *knockout* para linfócitos B ou para microRNA-150, que atua na diferenciação de linfócitos T e B, têm relevante perda de massa óssea, devido à redução de OPG, que é produzida pelos linfócitos B (CHOI et al., 2015; LI et al., 2007). Em condições fisiológicas, estes parecem atenuar a reabsorção óssea, enquanto mediante estados inflamatórios exercem o efeito contrário (WEITZMANN, 2013). Na infecção por HIV, por exemplo, em que há um estado inflamatório e de ativação imunológica crônica, observa-se maior expressão de RANKL e menor de OPG por linfócitos B, associada à diminuição da densidade mineral óssea (TITANJI et al., 2014).

No que diz respeito aos linfócitos T, em torno de metade dos pacientes com ICV apresentam defeitos em seu funcionamento, podendo haver diminuição do número de linfócitos T CD4⁺ e aumento dos T CD8⁺, especialmente de suas células virgens (GIOVANNETTI et al., 2007). Na profunda diminuição dos linfócitos T CD4⁺, referente a uma imunodeficiência combinada, os pacientes estão expostos à maior ocorrência de esplenomegalia, granulomas, enteropatias e linfoma (MALPHETTES et al., 2009), indicando maior gravidade associada à diminuição dessa população linfocitária. Da mesma forma, Giovannetti et al. (2007) observaram associação entre o número de linfócitos T CD4⁺ e o quadro clínico, sendo essa relação mais forte com os linfócitos virgens.

Os linfócitos T são responsáveis por inúmeras atividades imunológicas, como a destruição de células infectadas ou transformadas, proteção contra patógenos intra ou extracelulares, parasitas e fungos, estímulo à produção de anticorpos pelos linfócitos B, imunossupressão e tolerância, com aumento ou diminuição de respostas inflamatórias (DONG; MARTINEZ, 2015). Além disso, a produção de OPG pelos linfócitos B é dependente de linfócitos T, que atuam através da ligação entre o CD40 e o CD40 ligante (LI et al., 2007). Em pacientes infectados pelo HIV, observa-se que menores valores basais de linfócitos T CD4⁺ ao início da TARV, assim como o aumento dos linfócitos T CD4⁺ ativados ou senescentes e a presença de um estado inflamatório basal se associam à maior diminuição da densidade mineral óssea (BROWN et al., 2015; GRANT et al., 2013).

A proporção de linfócitos T CD4⁺ para CD8⁺ é outro parâmetro cuja alteração se associa a desfechos clínicos negativos. Em idosos, uma baixa razão CD4/CD8 está relacionada à maior mortalidade (WIKBY et al., 1998). Na infecção pelo HIV, mesmo após início da TARV, a contagem de linfócitos T CD8⁺ tende a se manter elevada e

ainda prejudicar a elevação dos T CD4⁺ (HELLEBERG et al., 2015), promovendo uma baixa razão CD4/CD8, o que implica maior ativação de linfócitos T, imunossenescência, inflamação crônica e complicações não relacionadas à AIDS (SERRANO-VILLAR et al., 2013, 2014; TRIPLETTE et al., 2017). De forma similar, a baixa razão CD4/CD8 também está associada a maiores prejuízos à saúde em pacientes com ICV (SERRANO et al., 2000).

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Caracterizar e relacionar o estado nutricional, massa óssea, aptidão cardiorrespiratória, força muscular e populações linfocitárias em um grupo de pacientes com imunodeficiência comum variável.

2.2 Específicos

- Verificar as manifestações clínicas da doença e as populações linfocitárias;*
- Analisar a frequência de desnutrição, sobrepeso e obesidade;*
- Investigar a frequência de baixa massa muscular e baixa densidade mineral óssea;*
- Avaliar a aptidão cardiorrespiratória e força muscular;*
- Analisar a relação das manifestações clínicas e das populações linfocitárias com o estado nutricional, densidade mineral óssea, aptidão cardiorrespiratória e força muscular.*

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho de estudo e população

Realizou-se um estudo transversal, em que foram avaliados para participação no estudo 90 pacientes com imunodeficiência comum variável em seguimento no ambulatório de Imunodeficiências Primárias do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. A amostragem foi feita por conveniência, sendo que 74 preencheram os critérios de inclusão e foram contatados; contudo 40 foram excluídos por incompatibilidade com a coleta de dados, recusa à participação no estudo, agravamento do estado de saúde ou falecimento ao longo do recrutamento. Ao fim, 34 pacientes foram incluídos no estudo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos pacientes.

Os critérios para inclusão no estudo foram idade de 18 a 59 anos e diagnóstico de ICV, conforme definido pela *European Society for Immunodeficiencies (2006)*, determinado pelos níveis séricos de IgG e pelo menos um isótopo IgA e/ou IgM abaixo dos valores normais para o grupo etário; isohemaglutininas ausentes ou baixa resposta a vacinações, e exclusão de causas conhecidas de hipogamaglobulinemias primárias ou secundárias.

Foram excluídos os pacientes tabagistas, gestantes, portadores de malignidades não tratadas ou em tratamento, diabéticos, com limitações motoras, em uso contínuo de glicocorticoides sistêmicos e/ou com distúrbios neuropsiquiátricos que impedissem a realização dos testes.

As análises foram realizadas em diferentes laboratórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: a densitometria óssea e de corpo total foi realizada no Laboratório de Metabolismo Ósseo da Disciplina de Reumatologia; o teste cardiorrespiratório máximo no Laboratório de Avaliação e Condicionamento em Reumatologia (LACRE), da Disciplina de Reumatologia; a dinamometria de mão no Laboratório de Ciências da Reabilitação, do Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional (FOFITO); os exames laboratoriais de rotina no Laboratório Central e a espirometria no Serviço de Imunologia Clínica e Alergia.

3.2 Caracterização da doença

Através da revisão de prontuários, laudos médicos e entrevistas com os pacientes, foram realizadas análises retrospectiva e transversal referentes à presença de pneumonia, bronquiectasia, atelectasia, diarreia crônica/recorrente, esplenomegalia, hepatomegalia, hipertensão portal, autoimunidade e malignidades tratadas.

Registrou-se também a idade do início dos sintomas, do diagnóstico e da reposição de imunoglobulina. Calculou-se o intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico/tratamento (ΔT), assim como o tempo total da doença, representado pelo período desde o início dos sintomas até o momento das avaliações. Devido à necessidade de se iniciar o tratamento de forma mais precoce possível, o tempo de diagnóstico apresentado coincidiu com o início da reposição mensal de imunoglobulina e antibioticoterapia curativa e/ou profilática.

3.3 Estado nutricional

O estado nutricional foi avaliado a partir do índice de massa corporal (IMC) e da análise da composição corporal.

3.3.1 Índice de massa corporal

O peso foi mensurado em uma balança mecânica e a estatura através de um estadiômetro. O IMC foi calculado pela divisão do peso pelo quadrado da estatura. Conforme proposto pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000), valores menores que $18,5 \text{ kg/m}^2$ representaram desnutrição, de $18,5$ a $24,9 \text{ kg/m}^2$ eutrofia, de 25 a $29,9 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso e a partir de 30 kg/m^2 obesidade.

3.3.2 Composição corporal

A composição corporal foi avaliada através da densitometria por dupla emissão de raios-X (DXA), utilizando-se o densitômetro GE Lunar iDXA (GE Healthcare

Lunar, Madison, WI, USA). Realizou-se densitometria de corpo total para mensuração da massa muscular (MM), de gordura (MG) e muscular apendicular (MMA).

Calculou-se a massa muscular apendicular relativa (MAR) através da divisão da MMA pelo quadrado da estatura. Definiu-se como tendo baixa massa muscular os homens e mulheres com $MAR \leq 7,26 \text{ kg/m}^2$ e $\leq 5,45 \text{ kg/m}^2$, respectivamente, segundo pontos de corte propostos por Baumgartner et al. (1998) e recomendados pelo Consenso Europeu na Definição e Diagnóstico de Sarcopenia (CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

Outros parâmetros de avaliação do estado nutricional também foram mensurados. Com uma fita métrica inelástica, mediu-se a circunferência da cintura (CC), no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela; a circunferência do braço (CB), no ponto médio entre o acrômio da escápula e o olécrano da ulna; e a circunferência da panturrilha (CP), na região de maior volume muscular. A classificação da CC foi realizada a segundo o National Cholesterol Education Program Expert Panel (2002), em que valores iguais ou superiores a 88 cm em mulheres e a 102 cm em homens representam maior risco para doenças cardiovasculares. Já a CP foi utilizada como parâmetro para perda muscular, sendo 31 cm o ponto de corte (ROLLAND et al., 2003).

3.4 Massa óssea

A densidade mineral óssea (DMO) foi medida através de DXA, juntamente à mensuração da composição corporal e utilizando o mesmo equipamento. As regiões avaliadas foram a coluna lombar (L1 a L4), o fêmur total e o colo do fêmur, também tendo sido verificada a presença de fraturas vertebrais.

Para análise dos valores de DMO, consideraram-se os parâmetros da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2003b), em que as mulheres após a menopausa e os homens acima de 50 anos são assim classificados: T-score ≥ -1 representa massa óssea normal; entre -1 e -2,5 osteopenia; $\leq -2,5$ osteoporose. Considerando um estudo que observou maior vulnerabilidade à osteoporose e a fraturas em indivíduos jovens com ICV (BARIS et al., 2011) e a similaridade com a evolução clínica da infecção por HIV, que também cursa com maior ocorrência de osteoporose e fraturas (BREGIGEON et al., 2017; PRIETO-ALHAMBRA et al., 2014), as mulheres que não atingiram a menopausa e os homens abaixo de 50 anos foram classificados com os mesmos pontos de corte, porém a partir do Z-score.

3.5 Aptidão cardiorrespiratória

A aptidão cardiorrespiratória foi mensurada a partir de um teste cardiorrespiratório máximo em esteira (Centurion 200, Micromed, Brasil), em que foram realizados incrementos na velocidade e inclinação a cada minuto. O consumo de oxigênio e liberação de dióxido de carbono foram avaliados por meio de um sistema de calorimetria indireta (Cortex, modelo Metalyzer IIIB, Leipzig, Germany), com amostras obtidas a cada respiração (*breath-to-breath*); enquanto a frequência cardíaca (em repouso, durante o teste e na recuperação) foi através de um eletrocardiograma de 12 derivações (Ergo PC Elite, Inc Micromed, Brasil).

O teste foi considerado máximo quando ao menos dois dos seguintes critérios foram alcançados: razão de troca respiratória acima de 1,10, frequência cardíaca em até 10 bpm/min do valor máximo predito para idade e escala de Borg maior que 17. Quando não atingido o platô de VO_2 , o valor médio obtido nos últimos 30 segundos do

último estágio foi utilizado, sendo este o $VO_{2\text{pico}}$. Ao longo do teste, foram avaliados os limiares ventilatórios 1 e 2, sendo o primeiro referente ao aumento do equivalente ventilatório pelo VO_2 (VE/VO_2) sem alteração do equivalente ventilatório pelo VCO_2 (VE/VCO_2), e o segundo quando ambos aumentaram simultaneamente. O tempo até exaustão também foi registrado.

Em torno de duas horas antes da realização do teste, cada paciente passou por um processo de familiarização em esteira, com duração de cinco minutos, em que se determinou a velocidade máxima tolerada para o teste.

Os indivíduos foram classificados em percentis e em baixa ($<$ percentil 20), moderada (do percentil 20 ao 59) ou alta ($\geq$ percentil 60) aptidão cardiorrespiratória, segundo pontos de corte provenientes do banco de dados do Estudo Longitudinal do Centro Aeróbico do Instituto Cooper (AMERICAN COLLEGE OF SPORT MEDICINE, 2014; BLAIR et al., 1989). A fim de se obter uma variável que equiparasse o $VO_{2\text{pico}}$ de todos os indivíduos, considerando idade e sexo, dividiu-se o valor obtido em teste de esteira pelo percentil 50 para sexo e faixa etária.

Para melhor interpretação dos resultados, também foram avaliados o nível de atividade física (NAF) e a capacidade pulmonar desses pacientes. O NAF foi obtido através do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão longa (ANEXO A), em que os pacientes relataram sobre as atividades físicas realizadas na última semana e foram classificados em muito ativos, ativos, insuficientemente ativos A, insuficientemente ativos B (que não se enquadraram nos critérios mínimos do A, mas ainda têm algum grau de atividade física regular) e sedentários. O IPAQ foi aplicado no mesmo dia em que o teste de esteira ocorreu. Já a capacidade pulmonar foi obtida através da análise de prontuários médicos, em que constavam as seguintes

classificações, segundo os parâmetros da *Global Initiative for Asthma (2016)*: normal; distúrbio ventilatório obstrutivo leve, moderado ou grave; restritivo ou distúrbio misto.

3.6 Força muscular

A força muscular foi avaliada a partir da força de preensão manual do lado dominante. Os indivíduos foram instruídos a apertar um dinamômetro hidráulico de mão Jamar J00105 (Lafayette Instrument Co, Lafayette, IN, EUA) por três segundos, utilizando sua força máxima, em três tentativas, sendo registrado o maior valor. Quando houve uma diferença superior a 3 kg entre os valores, uma quarta tentativa foi realizada.

A presença de fraqueza foi definida conforme valores estabelecidos por Fried *et al.* (2001) para ocorrência de fragilidade, com base na força muscular obtida por dinamômetro de mão, apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios para determinação de fragilidade, com base na força muscular mensurada por dinamômetro de mão.

Sexo	IMC (kg/m²)	Força muscular (kg)
Masculino	≤24	≤29
	24.1–28	≤30
	>28	≤32
Feminino	≤23	≤17
	23.1–26	≤17.3
	26.1–29	≤18
	>29	≤21

(Fried et al., 2001)

3.7 Exames laboratoriais

As variáveis de interesse analisadas foram as seguintes: valores séricos de IgG, IgA, IgM (imunoturbidimétrico), imunofenotipagem de linfócitos (T CD3⁺, CD4⁺ e CD8⁺ e B CD19⁺) no sangue periférico (citometria de fluxo), velocidade de

hemossedimentação (VHS; Westergreen automatizado), $\beta 2$ microglobulina (quimioluminescência), proteína C reativa (PCR; imunoturbidimétrico), ferritina (eletroquimioluminescência) e transferrina (imunoturbidimétrico). Enquanto variáveis de controle, também foram obtidos os resultados de hemoglobina (microscopia; coloração panóptica), albumina (colorimétrico automatizado), ureia (cinético automatizado) e creatinina (colorimétrico cinético). Alguns exames referentes ao estado nutricional de vitaminas e minerais não foram incluídos, visto que os pacientes rotineiramente são submetidos à reposição, assim que o diagnóstico é estabelecido.

Todas as avaliações já eram realizadas de rotina, ocorrendo entre uma e quatro vezes ao ano, sendo as coletas de sangue realizadas imediatamente antes da infusão da imunoglobulina humana. As metodologias apresentadas foram retiradas do manual de exames do Laboratório Central do HC-FMUSP.

3.8 Interação entre os parâmetros

Para análise da relação entre as variáveis de interesse deste estudo e controle dos testes estatísticos, alguns grupos foram criados: presença ou ausência de diarreia, hepatomegalia, esplenomegalia, hipertensão portal; contagem de linfócitos T CD4⁺; menor ou igual/maior que 650 células/mm³; presença ou ausência de fraqueza; massa óssea normal ou alterada (osteopenia/osteoporose).

3.9 Análise estatística

Os dados numéricos foram apresentados como média, desvio padrão (DP) e intervalo (mínimo e máximo). A comparação entre os grupos foi realizada partir do teste

t de student, no caso das variáveis com distribuição normal; testes de Mann-Whitney e t de Brunner-Munzel, na ocorrência de distribuição não normal.

Um ponto de corte foi obtido de maneira que a contagem de linfócitos T CD4⁺ em relação à quantidade de pessoas com massa óssea alterada ou normal tivesse maior significância estatística por meio do teste exato de Fisher. Para a análise da associação entre os linfócitos T CD4⁺, T CD8⁺, B CD19⁺, razão CD4/CD8, PCR e as outras variáveis de interesse, foram analisados diversos modelos de regressão linear múltipla, em que cada um desses parâmetros foi inserido como variável independente e os seguintes parâmetros como variáveis dependentes: DMO lombar, de fêmur total, colo, seus respectivos T- e Z-scores, IMC, massa magra, MMA, MAR, massa de gordura, percentual de gordura, circunferências da cintura, braço e panturrilha, VO_{2pico} e VO_{2pico}/Percentil 50. As variáveis idade, sexo, presença de diarreia, esplenomegalia, hipertensão portal, hepatomegalia, ΔT e IgG foram incluídas em todos os modelos como variáveis de controle (independentes). Nos modelos com VO_{2pico} e VO_{2pico}/Percentil 50, também foram inseridos o nível de atividade física e a capacidade pulmonar como controle.

Todas as análises foram conduzidas através do software R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2008), versão 3.3.1. Para significância estatística, considerou-se $p < 0.05$.

3.10 Ética em pesquisa

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo, sob número 1.385.123, registro online 14330, em 16 de dezembro de 2015. Para participação no estudo, foi solicitado aos pacientes que preenchessem e assinassem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). O projeto foi conduzido conforme as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos presentes na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

4 RESULTADOS

Características gerais. Foram avaliados 34 pacientes com média de $37,3 \pm 10,8$ anos de idade, sendo 12 do sexo masculino ($37,0 \pm 8,0$ anos) e 22 do feminino ($37,5 \pm 12,3$ anos). Houve predominância (68%) da etnia branca, seguida pela parda (26%) e, por último, da negra (6%). O início dos sintomas ocorreu principalmente nas três primeiras décadas de vida, em média aos $19,2 \pm 12$ anos de idade, enquanto a média da idade de diagnóstico e do início do tratamento foi de $29,2 \pm 12,5$ anos, o que significou um intervalo sem intervenções médicas (ΔT) de $10 \pm 9,3$ anos. O tempo total de doença foi de $18,1 \pm 9,2$ anos. Os dados demográficos e referentes ao tempo da doença de cada paciente encontram-se no Apêndice B, enquanto os clínicos e os resultados das principais avaliações estão nos Apêndices C (homens) e D (mulheres).

Características clínicas. A manifestação clínica mais comum nesta população foram as pneumonias de repetição, presentes em 28 indivíduos (82,4%), as quais já são conhecidas por levar a alterações estruturais nos pulmões, como bronquiectasias e atelectasias, presentes em 16 (47,1%) e em 11 (32,6%) pacientes, respectivamente. A segunda condição clínica mais frequente foi a diarreia, com acometimento de 18 indivíduos (52,9%). Na sequência, estiveram a autoimunidade ($n=15$; 44,1%), a esplenomegalia ($n=14$; 41,1%), a hepatomegalia ($n=6$; 17,6%), a hipertensão portal ($n=4$; 11,8%) e as malignidades tratadas ($n=3$; 8,8%).

Índice de Massa Corporal. Estas avaliações foram feitas em 34 pacientes. A média do IMC foi de $24,24 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ (Tabela 1), sendo que a maioria dos pacientes apresentou eutrofia ($n=16$; 47,1%) e sobrepeso ($n=11$; 32,3%); a minoria estava com obesidade ($n=3$; 8,8%) ou desnutrição ($n=4$; 11,8%). Não foram observadas diferenças quando os grupos de pacientes com ou sem diarreia, autoimunidade, esplenomegalia e

hepatomegalia foram comparados quanto ao IMC. Também não houve diferença entre aqueles que apresentaram valores de linfócitos T CD4⁺ acima ou abaixo do ponto de corte estabelecido (650 células/mm³) (Tabela 1), nem associação com seus valores absolutos (contínuos) em modelos de regressão linear (Tabela 4).

Parâmetros de gordura corporal. Estas avaliações foram feitas em 33 pacientes. Não houve diferenças entre a presença ou ausência das diversas manifestações clínicas, assim como entre os grupos acima ou abaixo do ponto de corte de linfócitos T CD4⁺ estabelecido (Tabela 1). Além disso, a análise dos modelos de regressão linear não indicou relação entre os linfócitos T CD4⁺, T CD8⁺ e B CD 19⁺ e os desfechos de interesse. Nos modelos de regressão linear, apenas os valores de PCR estavam associados ao percentual de gordura (beta: 0,161; erro padrão: 0,076, p=0,046).

Parâmetros musculares. Estas avaliações foram feitas em 33 pacientes. Nove (27,7%) pacientes estavam com baixa massa muscular, classificados segundo a massa muscular apendicular relativa, cuja média foi $6,55 \pm 1,15 \text{ kg/m}^2$, tendo os homens apresentado média de $7,31 \pm 1,21 \text{ kg/m}^2$ e as mulheres, de $6,11 \pm 0,86 \text{ kg/m}^2$. Se por um lado não houve diferença estatística em entre os parâmetros musculares analisados e a presença das diversas alterações clínicas, por outro, observou-se que as três variáveis de massa muscular (massa magra, massa muscular apendicular e massa muscular apendicular relativa), estavam mais elevadas quando os níveis de linfócitos T CD4 eram superiores ao ponto de corte (p=0,027; p=0,022; p=0,029, respectivamente) (Tabela 1).

A análise dos modelos de regressão linear múltipla (Tabela 4) controlados por idade, sexo, ocorrência de diarreia, hipertensão portal, hepatomegalia, esplenomegalia, ΔT e níveis de IgG, demonstrou associação entre a contagem de linfócitos T CD4⁺ e os desfechos massa magra, massa muscular apendicular e massa muscular apendicular relativa, sendo que a redução 100 células/mm³ na contagem de linfócitos T CD4⁺

representou uma diminuição de 1,4 kg ($p=0,007$), 0,7 kg ($p=0,036$) e 0,2 kg/m² ($p=0,009$) nessas variáveis, respectivamente.

Tabela 1 – Composição corporal e densidade mineral óssea de pacientes com imunodeficiência comum variável, de acordo com a distribuição acima ou abaixo do ponto de corte estabelecido para linfócitos T CD4⁺.

	Todos (n=33)	Linfócitos T CD4 ⁺ < 650 (n=20)	Linfócitos T CD4 ⁺ ≥ 650 (n=13)	P
	Média (± DP)	Média (± DP)	Média (± DP)	
Peso (kg) ^a	65,0 (± 14,8)	60,2 (± 13,9)	72,8 (± 13,2)	0,004
Estatura (m) ^a	1,63 (± 0,08)	1,62 (± 0,07)	1,67 (± 0,08)	0,065
IMC (kg/m²) ^a	24,2 (± 4,6)	23,1 (± 4,9)	26,2 (± 3,5)	0,057
%G (%)	30,9 (± 10,1)	29,8 (± 12,0)	32,5 (± 6,2)	0,407
MG (kg)	20,2 (± 9,4)	18,4 (± 10,8)	23,2 (± 5,8)	0,108
MM (kg)	41,0 (± 8,3)	38,0 (± 6,0)	45,6 (± 9,6)	0,027
MMA (kg)	17,6 (± 4,3)	16,1 (± 3,0)	19,9 (± 5,1)	0,022
MAR (kg/m²)	6,55 (± 1,15)	6,20 (± 0,95)	7,08 (± 1,25)	0,029
CC (cm) ^b	83,9 (± 12,8)	80,5 (± 12,5)	89,2 (± 12,0)	0,066
CB (cm) ^b	27,4 (± 4,1)	26,0 (± 3,9)	29,6 (± 3,6)	0,013
CP (cm) ^b	34,8 (± 4,0)	33,6 (± 4,1)	36,7 (± 3,0)	0,005
CMO (kg)	2,2 (± 0,5)	2,0 (± 0,4)	2,4 (± 0,7)	0,005
DMO lombar (g/cm²)	1,080 (± 0,200)	1,010 (± 0,190)	1,200 (± 0,170)	0,005
T-score lombar	-1,0 (± 1,6)	-1,7 (± 1,5)	-0,1 (± 1,4)	0,005
Z-score lombar	-0,8 (± 1,4)	-1,2 (± 1,3)	0,0 (± 1,3)	0,016
DMO fêmur (g/cm²)	0,940 (± 0,180)	0,870 (± 0,160)	1,060 (± 0,130)	<0,001
T-score fêmur	-0,7 (± 1,3)	-1,3 (± 1,2)	0,1 (± 0,9)	0,001
Z-score fêmur	-0,5 (± 1,1)	-1,0 (± 1,0)	0,3 (± 0,9)	0,001
DMO colo fêmur (g/cm²)	0,900 (± 0,190)	0,840 (± 0,200)	0,990 (± 0,140)	0,035
T-score colo fêmur	-1,0 (± 1,4)	-1,5 (± 1,5)	-0,4 (± 1,0)	0,041
Z-score colo fêmur	-0,7 (± 1,3)	-1,0 (± 1,4)	-0,1 (± 1,0)	0,053

IMC, Índice de Massa Corporal; %G, Percentual de Gordura; MG, Massa de Gordura; MM, Massa Magra; MMA, Massa Muscular Apendicular; MAR, Massa Muscular Apendicular Relativa; CC, Circunferência da Cintura; CB, Circunferência do Braço; CP, Circunferência da Panturrilha; CMO, Conteúdo Mineral Ósseo total; DMO, Densidade Mineral Óssea.

p em negrito representa significância estatística.

^a n=34.

^b n=30

Em análise similar, envolvendo a variável linfócitos B CD19⁺, porém com os mesmos controles, foi observado que a redução de 100 células na contagem de linfócitos B CD19⁺ se associou à diminuição de 2,5 kg na massa magra ($p=0,005$) e 1,4 kg na massa muscular apendicular ($p=0,003$).

Circunferências da cintura, panturrilha e braço. Estas avaliações foram realizadas em 30 pacientes. A circunferência da cintura estava elevada em 9 pacientes (30%), indicando risco aumentado para doenças cardiovasculares. Por outro lado, a circunferência da panturrilha, marcador de perda muscular, estava baixa em 5 (16,7%).

Na presença da diarreia, observaram-se menores valores da circunferência do braço ($p=0,021$) e da panturrilha ($p=0,044$), assim como também houve diminuição naqueles com linfócitos T CD4⁺ menores que o ponto de corte estabelecido ($p=0,013$ e $p=0,005$, respectivamente). A circunferência da cintura não apresentou diferenças em ambas as comparações. Apesar de haver menores valores de circunferência do braço e da panturrilha nos indivíduos com menor contagem de linfócitos T CD4⁺, os modelos de regressão linear múltipla não foram capazes de reforçar essa associação.

Densidade Mineral Óssea. Estas avaliações foram feitas em 33 pacientes. A maioria dos pacientes apresentou redução da DMO, estando 14 (42,4%) com osteopenia, cinco (15,2%) com osteoporose e 14 (42,4%) sem alterações. As médias das DMO, T- e Z-scores constam na Tabela 1.

Em modelos de regressão linear múltipla (Tabela 4) controlados por idade, sexo, ocorrência de diarreia, hipertensão portal, hepatomegalia e esplenomegalia, intervalo entre início dos sintomas e diagnóstico/tratamento (ΔT) e níveis de IgG, observou-se associação entre a contagem de linfócitos T CD4⁺ e os desfechos DMO lombar ($p=0,027$) e seu T-score ($p=0,031$), DMO de fêmur total ($p=0,043$) e seus T- ($p=0,44$) e Z-scores ($p=0,025$), mas não com o Z-score lombar, DMO do colo femoral e seus T- e

Z-scores. Observou-se que para a diminuição de 100 células/mm³ na contagem de linfócitos T CD4⁺, houve uma redução de 0,3 no T-score lombar e 0,2 no T- e Z- scores do fêmur total.

Figura 2. Teste exato de Fisher (p=0,029): distribuição de pacientes com imunodeficiência comum variável, de acordo com o ponto de corte estabelecido para a contagem linfócitos T CD4⁺ (650 células/mm³), em relação presença de massa óssea alterada.

Diante desses dados, foram analisados possíveis pontos de corte para a associação dos níveis de linfócitos T CD4⁺ e massa óssea alterada (agrupamento de osteopenia e osteoporose), tendo sendo obtidos os seguintes resultados: 400 células/mm³ (p=0,366), 500 células/mm³ (p=0,278), 550 células/mm³ (p=0,286), 600 células/mm³ (p=0,037), 640 células/mm³ (p=0,04), 650 células/mm³ (p=0,029), 700 células/mm³ (p=0,366). Devido à maior significância estatística (p=0,029) obtida pelo valor 650 células/mm³, este foi adotado como possível valor preditor da presença de osteopenia/osteoporose no grupo de pacientes analisados (Figura 2).

Aptidão cardiorrespiratória, nível de atividade física e capacidade pulmonar. Vinte e três pacientes realizaram o teste máximo de esforço, contudo dois

apresentaram arritmia, dois relataram dores musculares em membros inferiores e um reportou fraqueza muscular, tendo sido necessário interromper o exame precocemente e, portanto, excluir seus dados das análises. Ao fim, 18 indivíduos completaram o teste, sendo que a maioria apresentou baixa aptidão cardiorrespiratória. A média do VO_{2pico} foi de $25,38 \pm 6,39$ ml/kg/min (Tabela 2), sendo $21,91 \pm 5,23$ ml/kg/min no sexo feminino e $29,23 \pm 5,41$ ml/kg/min no masculino. Dos que fizeram o teste, 16 (88,8%) obtiveram valores de VO_{2pico} abaixo do percentil 20, sendo 10 (62,5%) abaixo do percentil 5. No geral, 14 indivíduos (77,8%) eram fisicamente ativos, dois (11,1%) muito ativos e apenas dois (11,1%) insuficientemente ativos. Entre os dois únicos pacientes que apresentaram aptidão moderada (11,2%): um era do sexo masculino, apresentando distúrbio ventilatório misto (obstrutivo leve e restritivo) e um NAF muito ativo; o outro era do sexo feminino, possuía distúrbio obstrutivo leve e tinha um NAF ativo.

Tabela 2 – Dados do teste cardiorrespiratório máximo e dinamometria de mão de pacientes com imunodeficiência comum variável.

	Média ($\pm$ DP)	Intervalo
Teste cardiorrespiratório ^a		
Tempo até LAV (min)	4,1 ($\pm$ 1,8)	1,0 – 8,0
Tempo até PCR (min)	8,6 ($\pm$ 2,5)	3,5 – 13,5
Tempo total (min)	12,2 ($\pm$ 2,9)	8,0 – 17,5
FC _{pico} (bpm)	173 ($\pm$ 12)	152 – 189
QR _{pico}	1,12 ($\pm$ 0,09)	0,95 – 1,29
VO ₂ _{pico} (ml/kg/min)	25,38 ($\pm$ 6,39)	16,17 – 38,97
Dinamometria de mão ^b		
Força de preensão manual (kg)	26,8 ($\pm$ 7,8)	12,0 – 40,0

LAV, Limiar Anaeróbio Ventilatório; PCR, Ponto de Compensação Respiratória; FC_{pico}, Frequência Cardíaca de Pico; QR, Coeficiente Respiratório; VO₂_{pico}, Consumo de Oxigênio de Pico.

^a n=18.

^b n=28.

Em testes de comparação entre médias, nenhuma manifestação clínica exerceu diferença nos valores de VO_{2pico} , VO_{2pico} /Percentil 50 e tempo total de exercício.

Também não se observaram diferenças quando comparados os níveis de linfócitos T CD4⁺ abaixo ou acima do ponto de corte estabelecido neste estudo (Tabela 1). De forma similar, não houve associação dos linfócitos T CD4⁺ (Tabela 4), T CD8⁺ e B CD19⁺ ao VO2pico e VO2pico/Percentil 50, a partir de modelos de regressão linear.

Força muscular. A força de preensão manual estava preservada na maioria dos pacientes: de um total de 28 avaliados, apenas cinco pacientes (17,9%) apresentaram fraqueza muscular, sendo dois com menos de 30 anos e três com mais de 40. A média dos valores foi $26,9 \pm 7,8$ kg (Tabela 2), tendo os indivíduos do sexo masculino apresentado maior força na mão dominante ($32,7 \pm 5,5$ kg) que os do feminino ($22,8 \pm 6,5$ kg) ($p < 0,001$).

Não houve diferença na força de preensão manual na presença das manifestações clínicas, nem entre os indivíduos com linfócitos T CD4⁺ acima ou abaixo do ponto de corte gerado ($p = 0,327$). Da mesma forma, não se observou associação da contagem de linfócitos T CD4⁺ (Tabela 4) e T CD8⁺ à força muscular, através de modelos de regressão linear. Por outro lado, a contagem de linfócitos B CD19⁺ se associou à força de preensão manual ($\text{beta} = 0,026$; erro padrão = 0,011; $p = 0,037$), em outro modelo.

Parâmetros laboratoriais. Todos os exames estão apresentados na Tabela 3, à exceção da IgA, cujos valores disponíveis eram categóricos. Nesta avaliação, foram incluídos os 34 pacientes.

Apesar da reposição intravenosa de imunoglobulina, a média dos níveis de IgG (718 ± 166 mg/dl) estava um pouco abaixo dos valores de referência (952 a 1538 mg/dl) utilizados pelo Laboratório Central do HC-FMUSP. Todos os pacientes apresentaram níveis de IgA abaixo da referência, estando 27 (79,4%) abaixo de 7 mg/dl e sete (20,6%), entre 7 e 30 mg/dl.

A média da contagem de linfócitos T CD4⁺ foi 615 ± 242 células/mm³. Segundo os valores de referência do Laboratório Central do HC-FMUSP, 11 (32,4%) apresentavam baixos valores (<493 células/mm³) e os demais (67,6%), valores normais.

Em relação aos linfócitos T CD8⁺, seus valores estavam normais na maioria dos indivíduos (n=24; 70,6%), estando 5 (14,7%) com diminuição (<224 células/mm³) e outros cinco (14,7%) com elevação (>1112 células/mm³). Além disso, os pacientes com linfócitos T CD4⁺ menores que o ponto de corte estabelecido também apresentaram diminuição significativa dos linfócitos T CD8⁺ (p=0,049).

Tabela 3 – Exames laboratoriais de pacientes com imunodeficiência comum variável.

	Todos (n=34)	Linfócitos T CD4⁺ < 650 (n=21)	Linfócitos T CD4⁺ ≥ 650 (n=13)	p
	Média (± DP)	Média (± DP)	Média (± DP)	
Linfócitos T CD3 ⁺ (células/mm ³)	1349,7 (± 676,5)	1117,8 (± 703,2)	1724,2 (± 433,4)	0,001
Linfócitos T CD4 ⁺ (células/mm ³)	615,1 (± 242,2)	458,4 (± 126,0)	868,1 (± 150,7)	<0,001
Linfócitos T CD8 ⁺ (células/mm ³)	680,6 (± 528,5)	626,9 (± 662,1)	767,2 (± 331,4)	0,049
Razão CD4/CD8	1,36 (± 1,14)	1,35 (± 1,33)	1,39 (± 0,79)	0,42
Linfócitos B CD19 ⁺ (células/mm ³)	143,9 (± 131,3)	125,8 (± 99,9)	174,1 (± 172,6)	0,578
IgG (mg/dl)	718,2 (± 166,2)	729,1 (± 146,5)	700,7 (± 199,1)	0,264
Hemoglobina (g/dl)	13,4 (± 1,6)	13,0 (± 1,7)	13,95 (± 1,2)	0,103
PCR (mg/L)	10,0 (± 12,2)	8,7 (± 8,7)	12,1 (± 16,5)	0,619
VHS (mm)	8,0 (± 10,3)	8,8 (± 11,0)	6,8 (± 9,6)	0,305
Beta-2 microglobulina (µg/ml)	2,2 (± 0,5)	2,2 (± 0,6)	2,2 (± 0,5)	0,959
Ferritina (ng/ml)	141,3 (± 150,1)	108,6 (± 142,1)	191,7 (± 153,4)	0,014
Transferrina (mg/dl)	265,9 (± 38,5)	268,7 (± 30,5)	261,6 (± 50,0)	0,384
Albumina (g/dl)	4,6 (± 0,3)	4,6 (± 0,4)	4,6 (± 0,2)	0,373
Ureia (mg/dl)	31,9 (± 10,6)	31,8 (± 12,4)	31,0 (± 7,4)	0,951
Creatinina (mg/dl)	0,8 (± 0,2)	0,72 (± 0,18)	0,81 (± 0,18)	0,127

IgG, Imunoglobulina G; PCR, Proteína C Reativa; VHS, Velocidade de Hemossedimentação.

p em negrito representa significância estatística.

A análise dos modelos de regressão não indicou associação da razão CD4/CD8 com nenhuma das variáveis analisadas. Contudo, o grupo de pacientes com razão CD4/CD8 menor que um (n=14; 41,2%) apresentou níveis mais elevados de PCR ($16,0 \pm 15,8$) em comparação àqueles com razão CD4/CD8 maior ou igual a um (PCR: $6,2 \pm$

7,2) ($p=0,009$), sendo a média dos níveis de PCR de ambos os grupos acima dos valores de referência do Laboratório Central do HC-FMUSP (<5 mg/L).

Tabela 4 – Modelos de regressão linear múltipla para análise da associação entre a contagem de linfócitos T CD4⁺ e B CD19⁺ (variáveis independentes) com parâmetros ósseos, de composição corporal, aptidão cardiorrespiratória e força muscular (desfechos).

Desfechos	Linfócitos T CD4 ⁺			Linfócitos B CD19 ⁺		
	Coefficiente β	Erro padrão	p	Coefficiente β	Erro padrão	p
Regressões lineares						
IMC	0,005	0,004	0,158	0,009	0,007	0,202
%G	0,005	0,005	0,332	0,008	0,008	0,328
MG	0,010	0,006	0,114	0,022	0,011	0,068
MM	0,014	0,005	0,007	0,025	0,008	0,005
MMA	0,007	0,003	0,009	0,014	0,004	0,003
MAR	0,002	0,001	0,036	0,003	0,001	0,064
CC	0,017	0,009	0,069	0,034	0,016	0,044
CB	0,006	0,003	0,093	0,012	0,006	0,054
CP	0,006	0,003	0,075	0,011	0,006	0,104
DMO lombar	$<0,001$	$<0,001$	0,027	$<0,001$	$<0,001$	0,087
T-score lombar	0,003	0,001	0,031	0,004	0,002	0,071
Z-score lombar	0,002	0,001	0,062	0,003	0,002	0,172
DMO fêmur	$<0,001$	$<0,001$	0,043	$<0,001$	$<0,001$	0,286
T-score fêmur	0,002	0,001	0,044	0,002	0,002	0,297
Z-score fêmur	0,002	0,001	0,025	0,001	0,001	0,399
DMO colo fêmur	$<0,001$	$<0,001$	0,526	$<0,001$	$<0,001$	0,813
T-score colo fêmur	0,001	0,001	0,573	$<0,001$	0,002	0,823
Z-score colo fêmur	0,001	0,001	0,488	$<0,001$	0,002	0,833
Força de preensão manual	0,012	0,007	0,086	0,026	0,011	0,037
VO _{2pico}	0,004	0,007	0,552	-0,001	0,011	0,921
VO _{2pico} / Percentil 50	0,001	$<0,001$	0,072	$<0,001$	0,001	0,472

IMC, Índice de Massa Corporal; %G, Percentual de Gordura; MG, Massa de Gordura; MM, Massa Magra; MMA, Massa Muscular Apendicular; MAR, Massa Muscular Apendicular Relativa; CC, Circunferência da Cintura; CB, Circunferência do Braço; CP, Circunferência da Panturrilha; DMO, Densidade Mineral Óssea.

Todos os modelos de regressão linear múltipla foram ajustados para idade, sexo, ocorrência de diarreia, hipertensão portal, hepato e esplenomegalia, ΔT e níveis de IgG. No caso do VO_{2pico} VO_{2pico}/Percentil 50, e também houve ajuste por nível de atividade física e capacidade pulmonar.

p em negrito representa significância estatística.

A maioria dos pacientes (87,5%) estava com valores normais de linfócitos B CD19⁺. Apenas três (9,4%) apresentavam valores abaixo e um (3,1%) acima dos valores de referência (72-520 células/mm³).

Dentre as alterações laboratoriais associadas às manifestações clínicas, observou-se que os pacientes com esplenomegalia apresentaram valores mais baixos de linfócitos T CD8⁺ (449 ± 330 ; $p=0,01$), B CD 19⁺ (77 ± 72 ; $p=0,007$) e plaquetas (131 ± 73 ; $p<0,001$) e maior razão CD4/CD8 ($1,93 \pm 1,55$; $p=0,006$) que os sem esplenomegalia (CD8: 842 ± 586 ; CD19: 190 ± 144 ; plaquetas: 250 ± 89 ; CD4/CD8: $0,97 \pm 0,46$). Já os indivíduos com diarreia apresentavam com valores mais baixos de IgG (671 ± 155) que os sem acometimento intestinal ($771,8 \pm 166,7$) ($p=0,038$).

À exceção da ferritina, que estava menor nos indivíduos com valores de linfócitos T CD4⁺ abaixo do ponto de corte (Tabela 3), não foram observadas diferenças e associações estatísticas para os outros exames (beta-2 microglobulina, transferrina, albumina, creatinina e ureia).

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos em pacientes com imunodeficiência comum variável as seguintes características: predomínio de eutrofia e sobrepeso; baixa aptidão cardiorrespiratória; diminuição da massa muscular e massa óssea, que mostrou associação com valores baixos de linfócitos T CD4⁺; relação entre a diminuição da massa e força muscular e a redução dos linfócitos B CD19⁺. Além disso, observamos que o ponto de corte de 650 células/mm³ na contagem de linfócitos TCD4⁺ foi preditivo para alterações relevantes do metabolismo ósseo e da massa muscular.

A literatura científica é escassa em relação a diversos achados deste trabalho. Até o presente momento, não foram encontrados estudos que tivessem avaliado a composição corporal por DXA e verificado a associação entre a massa muscular e de gordura com as populações linfocitárias em pacientes com ICV. O único estudo a avaliar o IMC e a composição corporal nessa doença utilizou métodos indiretos como a circunferência do braço, dobra cutânea tricipital e variáveis derivadas, tendo sido observada maior ocorrência de desnutrição nos indivíduos com valores mais baixos de linfócitos T CD4⁺, sem diferenças na massa muscular, em uma casuísta de 40 indivíduos (MUSCARITOLI et al., 2001). No presente estudo, observamos em pacientes com ICV predomínio de indivíduos eutróficos ou com sobrepeso e diminuição da massa muscular e óssea em avaliação por DXA, que constitui padrão ouro, sendo sua relação com as populações linfocitárias confirmada em diversos modelos estatísticos.

Assim como Muscaritoli et al. (2001), observamos diminuição da massa muscular, contudo em menor proporção de pacientes. A maior diferença entre os estudos é, em primeiro lugar, a associação que verificamos da massa muscular com os

linfócitos T CD4⁺ e B CD19⁺. Em segundo lugar, esses autores encontraram altas taxas de desnutrição, enquanto nós observamos maior prevalência de pacientes eutróficos ou com sobrepeso, dos quais uma parcela apresentou diminuição da massa muscular.

É conhecido que há relevante perda de massa muscular na desnutrição, porém nem sempre se espera que indivíduos eutróficos ou com sobrepeso apresentem essa alteração, especialmente os mais jovens. Todavia, estudos recentes têm relatado diminuição de massa muscular em indivíduos obesos, na chamada obesidade sarcopênica (BATSIS et al., 2014; JOHNSON STOKLOSSA et al., 2017), que parece ser decorrente da maior produção de citocinas próinflamatórias pelo maior volume de tecido adiposo (SCHRAGER et al., 2007).

A imunodeficiência comum variável caracteriza-se pela ocorrência de um estado inflamatório crônico, devido às infecções recorrentes e disfunções do sistema imune (HEL et al., 2014; LITZMAN et al., 2012), e quadro de imunossenescência (STUCHLÝ et al., 2017), apresentando aumento da demanda metabólica e perda de massa muscular, mesmo na ausência de desnutrição, que pode ser agravada quando associada a síndromes desabsortivas.

As citocinas próinflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) e interleucina-6 (IL-6) são mediadores de caquexia e promovem efeito catabólico, provavelmente devido ao aumento da expressão do NF- κ B e estímulo à produção de outras citocinas, como a miostatina, um regulador negativo do crescimento muscular (COHEN; NATHAN; GOLDBERG, 2015; ZHANG et al., 2013), o que pode explicar em parte a diminuição da massa muscular aqui observada.

Assim como na ICV, a infecção pelo HIV cursa com um estado inflamatório crônico (BROWN et al., 2015), que predispõe os pacientes à diminuição não apenas da

massa muscular como também da sua função. Pinto Neto et al. (2016) observaram maior risco de sarcopenia nesta população, mesmo quando realizaram uma comparação com indivíduos não infectados e 10 anos mais velhos. Já Erlandson et al. (2013) analisaram a relação entre o desempenho em testes funcionais, massa muscular e densidade mineral óssea, tendo observado maior prejuízo muscular e ósseo naqueles com menor funcionalidade.

Interessantemente, neste estudo observamos associação entre maior depleção de massa muscular e de densidade mineral óssea e menores valores de populações linfocitárias $CD4^+$ e $CD19^+$. Malphettes et al. (2009) já havia relatado significativamente maior frequência de esplenomegalia, granuloma, enteropatias e linfoma em pacientes com imunodeficiência combinada de início tardio, cujos valores de linfócitos T $CD4^+$ eram baixos. De forma similar, Giovannetti et al. (2007) observaram correlação negativa entre os escores de gravidade clínica e os valores de linfócitos T $CD4^+$. Diante desse provável padrão, acredita-se que também ocorra associação com as alterações na massa muscular. Os modelos estatísticos analisados em nosso estudo levaram em consideração as principais manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes e, apesar disso, a relação dos linfócitos T $CD4^+$ com a massa muscular continuou significativa.

Em pacientes com HIV, Forrester et al. (2001) observaram que a diminuição do peso, especialmente do tecido adiposo, esteve associada a menores valores de linfócitos T $CD4^+$, quando inferiores a 600 células/mm³. Os autores discutem que essa diminuição do peso ocorre muito antes do aumento de infecções oportunistas. De forma similar, também verificamos que pacientes com ICV cuja contagem de linfócitos está abaixo de

650 células/mm³ apresentam redução significativa de massa muscular e óssea, mas não de gordura corporal.

No que diz respeito aos linfócitos B, não foram encontrados estudos que tenham reportado qualquer associação com mudanças no peso e na composição corporal. Em idosos, Gibson et al. (2009) observou que a diminuição na diversidade de linfócitos B se relacionou à fragilidade, porém se trata de um corte transversal, não tendo sido encontrados estudos prospectivos que tenham verificado a relação de causa e efeito dessa associação; portanto, algumas inferências ficam prejudicadas. É possível que, diante da diminuição de número e/ou função de linfócitos B que acomete pacientes com ICV, haja redução da funcionalidade e a massa muscular.

No presente estudo, foi observada a diminuição da força muscular em 17,9% dos pacientes, sem relação com a contagem de linfócitos T CD4⁺. Na infecção pelo HIV, Schrack et al. (2016) relataram não ter encontrado diferença na força muscular dos pacientes avaliados, quando comparada a de indivíduos saudáveis, porém ao longo de sete anos o grupo com HIV apresentou significativamente maior perda. Em outro estudo do mesmo grupo (SCHRACK et al., 2015), pacientes com HIV apresentaram menor velocidade de marcha que o grupo não infectado, além de maior diminuição dessa variável ao longo de seis anos.

Quanto à associação com os linfócitos T CD4⁺, não foram encontrados estudos que tenham feito a análise com a força muscular. Contudo Erlandson et al. (2013) avaliaram essa relação com a funcionalidade de pacientes soropositivos, mensurada através de testes funcionais, não tendo observado diferença na contagem de linfócitos entre os indivíduos com maior ou menor capacidade funcional.

Neste estudo, a maioria dos pacientes apresentou baixa aptidão cardiorrespiratória, apesar do bom nível de atividade física verificado, não havendo associação com os diversos parâmetros clínicos investigados. Vale ressaltar, curiosamente, que o paciente com melhor desempenho no teste cardiorrespiratório máximo apresentava diarreia crônica, grau leve de desnutrição, baixa massa muscular e distúrbio ventilatório misto.

Valores considerados adequados para o consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$) estão relacionados à diminuição da mortalidade por todas as causas (BLAIR et al., 1989; GARCIA-RIO et al., 2012; JONES et al., 2010). Tanto em estudos com pacientes infectados por HIV (RAMÍREZ-MARRERO et al., 2014; SULLIVAN et al., 2014; VANCAMPFORT et al., 2016), como por doença pulmonar obstrutiva crônica (AMANN et al., 2010; GARCIA-RIO et al., 2012; MIRDAMADI et al., 2016) ou câncer de pulmão de células não pequenas (JONES et al., 2010), o $VO_{2\text{pico}}$ pode ser considerado um importante preditor de mortalidade.

Quanto às alterações do metabolismo ósseo, observamos diminuição da densidade mineral óssea lombar ou femoral em 57,6% dos pacientes. Estes dados estão de acordo com os previamente relatados por Baris et al. (2011), que detectaram alta prevalência de osteopenia e osteoporose em pacientes jovens (média de 15,6 anos) com ICV. No referido estudo, houve diminuição de densidade mineral óssea lombar em 68,2% dos indivíduos avaliados e do colo femoral em 52,3%, além de histórico de fratura em 22,7%, dentre os quais 80% apresentavam osteoporose.

Na infecção pelo HIV, também se observa diminuição da densidade mineral óssea e maior risco de fraturas (BREGIGEON et al., 2017; PRIETO-ALHAMBRA et al., 2014), o que parece se relacionar à presença do estado inflamatório crônico, com

maior produção de RANKL e menor de OPG (BROWN et al., 2015; TITANJI et al., 2014).

Alguns dos prováveis mecanismos para essa perda óssea envolvem a presença de um estado inflamatório crônico e a diminuição do número e função dos linfócitos T e B. Uma das principais citocinas que atuam na reabsorção óssea é o ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL), produzido principalmente por osteoblastos, mas também por osteócitos, fibroblastos, linfócitos T ativados e células dendríticas maduras. O RANKL se liga ao seu receptor (RANK), expresso em linfócitos T e B, células dendríticas, fibroblastos e especialmente em células precursoras de osteoclastos, que são ativadas e promovem aumento da reabsorção óssea. Por outro lado, a osteoprotegerina (OPG), citocina produzida por osteoblastos, linfócitos B e células dendríticas, atua de forma a impedir a ligação do RANKL ao RANK, diminuindo a reabsorção óssea.

Na presença de inflamação, há maior produção de TNF- α , IL-6 e IL-1, IL-17 e também de RANKL, causando um desbalanço na proporção de RANKL para OPG, com maior ativação do RANK e, conseqüentemente, maior osteoclastogênese (PIETSCHMANN et al., 2016; TAKAYANAGI, 2007). A inibição do RANKL pelo imunobiológico denosumab (anti-RANKL) parece diminuir a progressão da doença osteoarticular e aumentar a densidade mineral óssea em pacientes com artrite reumatoide (COHEN et al., 2008; DEODHAR et al., 2010)

Por outro lado, a diminuição nos níveis e/ou função dos linfócitos B, que frequentemente ocorre na ICV, pode estar associada à menor produção de OPG por essas células e justificar parcialmente a maior ocorrência de osteopenia/osteoporose observada neste estudo.

Quanto à associação entre os linfócitos T CD4⁺ e a diminuição da massa óssea, esta pode ser explicada pelo fato de que essas células apresentam uma proteína de membrana chamada CD40L, a qual se liga a seu receptor, o CD40, presente em linfócitos B, estimulando a produção de OPG. Havendo diminuição nos valores linfócitos T CD4⁺ ou prejuízos à função do CD40L, ocorrerá diminuição no estímulo dos linfócitos B para a produção de OPG (LI et al., 2007; PANACH et al., 2016).

Diante da participação dos linfócitos T CD4⁺ na regulação do metabolismo ósseo e dos modelos estatísticos realizados no presente estudo, propusemos um ponto de corte (650 células/mm³) no qual se observa o aumento do risco para osteopenia ou osteoporose.

Em geral, relatos na literatura científica demonstram que os pontos de corte para linfócitos T CD4⁺ foram estabelecidos com base no risco aumentado para infecções oportunistas na infecção pelo HIV (DEEKS et al., 2015) ou levando em consideração os valores normais para indivíduos saudáveis (SANTAGOSTINO et al., 1999). No entanto, em ambos os casos os pontos de corte foram calculados para valores de linfócitos T CD4⁺ abaixo daqueles por nós propostos (650 células/mm³). Frente a esses resultados iniciais, consideramos ser necessários estudos adicionais para a confirmação do ponto de corte encontrado como possível preditor da presença e evolução da osteopenia ou osteoporose consequentes fraturas ósseas em pacientes com ICV.

As principais limitações deste estudo estão relacionadas principalmente ao tamanho e heterogeneidade da amostra e ao fato de se tratar de um estudo transversal. Devido à raridade da doença, não se observa grande volume de pacientes em seguimento, quando comparado a outras doenças e ambulatorios. Além disso, o diagnóstico de imunodeficiência comum variável ocorre com bastante atraso, como

relatado em diversos estudos, e é provável que diversos pacientes vão a óbito muito antes do tratamento adequado ser realizado e, quando sobrevivem, apresentem diversas sequelas, como bronquiectasias e atelectasias. Isso se deve em parte ao desconhecimento da doença mesmo entre a classe médica das diversas especialidades. Logo, trata-se de uma população com limitações inerentes à amostragem. Por outro lado, um número significativo de pacientes convocados não poderia comparecer às coletas propostas no protocolo por motivos pessoais, vínculos empregatícios ou pelo fato de residirem em outros municípios de São Paulo ou até mesmo outros estados.

Outro aspecto relevante é a heterogeneidade das manifestações clínico-laboratoriais e alterações físicas. Os pacientes geralmente apresentam grande diversidade dos sintomas e acometimentos, sendo comum a todos apenas a diminuição dos níveis de IgG e IgA, o que certamente prejudica a análise e interpretação de alguns resultados.

Por fim, é indispensável considerar que não é possível inferir relações precisas de causa e efeito a partir de um estudo transversal. Estudos longitudinais são necessários para verificar a interferência da contagem de linfócitos T CD4⁺ e B CD19⁺ nas diversas variáveis.

Apesar das limitações, o presente estudo foi capaz de avaliar e relacionar as diversas variáveis propostas. Mais estudos são necessários para se confirmarem as associações observadas e se investigarem os mecanismos envolvidos.

6 CONCLUSÕES

As principais manifestações clínicas apresentadas por este grupo de pacientes com imunodeficiência comum variável foram pneumonias de repetição, diarreia crônica/recorrente, autoimunidade e esplenomegalia.

A maioria dos pacientes apresentou eutrofia ou sobrepeso e uma minoria estava desnutrida ou com obesidade.

Aproximadamente 1/4 dos pacientes estavam com baixa massa muscular e mais da metade com baixa densidade óssea.

A aptidão cardiorrespiratória foi baixa em quase todos indivíduos avaliados e a força muscular em 1/5 dos pacientes.

Não houve associação entre a aptidão cardiorrespiratória e os diversos parâmetros clínicos nem com as contagens das diversas subpopulações analisadas.

A contagem de linfócitos B CD19⁺ foi associada à massa magra, massa muscular apendicular e força muscular.

As alterações na contagem de linfócitos T CD4⁺ predisseram mudanças na massa magra, massa muscular apendicular, massa muscular apendicular relativa, densidade mineral óssea lombar e de fêmur e seus T- e Z-scores, densidade mineral óssea do colo de fêmur e seu T-score.

Valores de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 650 células/mm³ podem ser preditivos para a presença de alterações no metabolismo ósseo e da massa muscular em pacientes com imunodeficiência comum variável.

O presente estudo permitiu a caracterização do estado nutricional, incluindo parâmetros de composição corporal, assim como da massa óssea, aptidão

cardiorrespiratória e força muscular em um grupo de pacientes com imunodeficiência comum variável, tendo sido observadas suas relações.

7 ANEXO

Anexo A – IPAQ

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA.

Nome: _____ Data: ____/____/____

Idade : _____ Sexo: F () M () Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não
Quantas horas você trabalha por dia: ____ Quantos anos completos você estudou:

De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **última semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões, lembre-se de que:

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

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?
() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você anda durante pelo menos 10 minutos contínuos, como parte do seu trabalho? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a seção 2 - Transporte.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando como parte do seu trabalho?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por pelo menos 10 minutos contínuos, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas como parte do seu trabalho?

_____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por pelo menos 10 minutos contínuos, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 2a.**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas **vigorosas** **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. O quanto você andou na ultima semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para questão 2c**

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana.

2c. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a questão 2e.**

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a Seção 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3b.**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você

gasta **POR DIA**

fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal?**

_____horas _____minutos

3c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa.**

_____dias por **SEMANA**

() Nenhum - **Vá para questão 3d.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____horas _____minutos

3e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades físicas **vigorosas** **no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____dias por **SEMANA**

() Nenhum - **Vá para a seção 4.**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____horas _____minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na ultima semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da ultima semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos** **no seu tempo livre?**

_____dias por **SEMANA**

() Nenhum - **Vá para questão 4b**

4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei , basquete, tênis :

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4d.**

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para seção 5.**

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

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

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

REFERÊNCIAS

ABBOTT, J. K.; GELFAND, E. W. Common variable immunodeficiency: diagnosis, management, and treatment. **Immunol Allergy Clin North Am**, v. 35, n. 4, p. 637–658, 2015.

ACEVEDO, P. et al. Influence of malnutrition upon all-cause mortality among children in Swaziland. **Endocrinol Diabetes Nutr**, v. 64, n. 4, p. 204–210, 2017.

AMANN, M. et al. Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 299, n. 1, p. R314–24, 2010.

AMAYA-MEJÍA, A. S. et al. **Deficiencia de vitamina D en pacientes con inmunodeficiencia común variable, com enfermedades autoinmunes y bronquiectasias** Revista Alergia México, , 2013.

AMERICAN COLLEGE OF SPORT MEDICINE. **ACSM's guidelines for exercise testing and prescription**. 9th. ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

ARABI, Y. M. et al. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. **N Engl J Med**, v. 372, n. 25, p. 2398–2408, 2015.

ASLAM, A. et al. Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency. **Clin Immunol**, v. 112, n. 1, p. 24–29, 2004.

ASPALTER, R. M. et al. Deficiency in circulating natural killer (NK) cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. **Clin Exp Immunol**, v. 121, n. 3, p. 506–514, 2000.

BALDOVINO, S. et al. Common variable immunodeficiency: crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. **Autoimmun Rev**, v. 12, n. 8, p. 796–801, 2013.

BARIS, S. et al. Osteoporosis: an ignored complication of CVID. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 22, n. 7, p. 676–683, 2011.

BATEMAN, E. A. et al. T cell phenotypes in patients with common variable immunodeficiency disorders: associations with clinical phenotypes in comparison with other groups with recurrent infections. **Clin Exp Immunol**, v. 170, n. 2, p. 202–211, 2012.

BATSIIS, J. A. et al. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results

from the National Health and Nutrition Examination Survey III. **Eur J Clin Nutr**, v. 68, n. 9, p. 1001–1007, 2014.

BAUMGARTNER, R. N. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **Am J Epidemiol**, v. 147, n. 8, p. 755–763, 1998.

BIERWIRTH, J. et al. Association of common variable immunodeficiency with vitamin B6 deficiency. **Eur J Clin Nutr**, v. 62, n. 3, p. 332–335, 2008.

BLAIR, S. N. et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. **JAMA**, v. 262, n. 17, p. 2395–2401, 1989.

BONILLA, F. A. et al. International consensus document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 4, n. 1, p. 38–59, 2016.

BRAUN, J. et al. Restricted use of fetal VH3 immunoglobulin genes by unselected B cells in the adult. Predominance of 56p1-like VH genes in common variable immunodeficiency. **J Clin Invest**, v. 89, n. 5, p. 1395–1402, 1992.

BREGIGEON, S. et al. Frailty in HIV infected people: a new risk factor for bone mineral density loss. **AIDS**, 2017.

BROWN, T. T. et al. Changes in bone mineral density after initiation of antiretroviral treatment with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or raltegravir. **J Infect Dis**, v. 212, n. 8, p. 1241–1249, 2015.

BRYANT, A. et al. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 56, n. 2, p. 239–248, 1990.

CARVALHO, K. I. et al. Skewed distribution of circulating activated natural killer T (NKT) cells in patients with common variable immunodeficiency disorders (CVID). **PLoS One**, v. 5, n. 9, 2010.

CHAPEL, H. et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. **Blood**, v. 112, n. 2, p. 277–286, 2008.

CHEN, C. H. et al. Hand-grip strength is a simple and effective outcome predictor in esophageal cancer following esophagectomy with reconstruction: a prospective study. **J Cardiothorac Surg**, v. 6, p. 98, 2011.

CHOI, S. W. et al. Osteoporotic bone of miR-150-deficient mice: possibly due to low serum OPG-mediated osteoclast activation. **Bone Rep**, v. 3, p. 5–10, 2015.

COHEN, S. B. et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. **Arthritis Rheum**, v. 58, n. 5, p. 1299–1309, 2008.

COHEN, S.; NATHAN, J. A.; GOLDBERG, A. L. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. **Nat Rev Drug Discov**, v. 14, n. 1, p. 58–74, 2015.

COOPER, R. et al. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 341, p. c4467, 2010.

CRAWFORD, K. W. et al. Lipodystrophy and inflammation predict later grip strength in HIV-infected men: the MACS Body Composition substudy. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 29, n. 8, p. 1138–1145, 2013.

CRUZ-JENTOFT, A. J. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the european working group on sarcopenia in older people. **Age Ageing**, v. 39, n. 4, p. 412–423, 2010.

CUNNINGHAM-RUNDLES, C. How I treat common variable immune deficiency. **Blood**, v. 116, n. 1, p. 7–15, 2010.

CUNNINGHAM-RUNDLES, C. The many faces of common variable immunodeficiency. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2012, p. 301–305, 2012.

CUNNINGHAM-RUNDLES, C.; BODIAN, C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. **Clin Immunol**, v. 92, n. 1, p. 34–48, 1999.

DANIELS, J. A. et al. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. **Am J Surg Pathol**, v. 31, n. 12, p. 1800–1812, 2007.

DE PETRIS, G. et al. Gastric adenocarcinoma in common variable immunodeficiency: features of cancer and associated gastritis may be characteristic of the condition. **Int J Surg Pathol**, v. 22, n. 7, p. 600–606, 2014.

DEEKS, S. G. et al. HIV infection. **Nat Rev Dis Primers**, v. 1, p. 15035, 2015.

DEODHAR, A. et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 62, n. 4, p. 569–574, 2010.

DONG, C.; MARTINEZ, G. J. **T cells: the usual subsets**. Macmillan Publishers, 2015.

Disponível em: <<http://www.nature.com/nri/posters/tcellsubsets/index.html>>. Acesso em: 10 de abril de 2017.

DOS SANTOS-VALENTE, E. C. et al. Assessment of nutritional status: vitamin A and zinc in patients with common variable immunodeficiency. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v. 22, n. 6, p. 427–431, 2012.

ERLANDSON, K. M. et al. Functional impairment is associated with low bone and muscle mass among persons aging with HIV infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 63, n. 2, p. 209–215, 2013.

EUROPEAN SOCIETY FOR IMMUNODEFICIENCIES. **Diagnostic criteria: common variable immunodeficiency (CVID)**, 2006. Disponível em: <http://esid.org/content/download/216/970/file/cvid_diagnostic_crit.doc>

FARRANT, J. et al. B cell function in acquired “common-variable” hypogammaglobulinemia: proliferative responses to lymphokines. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 51, n. 2, p. 196–204, 1989.

FORRESTER, J. E. et al. Weight and body composition in a cohort of HIV-positive men and women. **Public Health Nutr**, v. 4, n. 3, p. 743–747, 2001.

FRIED, L. P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 56, n. 3, p. M146-56, 2001.

GAO, Y. et al. Common variable immunodeficiency is associated with a functional deficiency of invariant natural killer T cells. **J Allergy Clin Immunol**, v. 133, n. 5, p. 1420–8, 1428.e1, 2014.

GARCIA-RIO, F. et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. **Chest**, v. 142, n. 2, p. 338–346, 2012.

GIBSON, K. L. et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. **Aging Cell**, v. 8, n. 1, p. 18–25, 2009.

GIOVANNETTI, A. et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. **J Immunol**, v. 178, n. 6, p. 3932–3943, 2007.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global strategy for asthma management and prevention (2016 update)**, 2016. Disponível em: <<http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>>

GRANT, P. M. et al. Low baseline CD4+ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. **Clin Infect Dis**, v. 57, n. 10, p. 1483–1488, 2013.

HE, H. et al. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis. **Osteoporos Int**, v. 27, n. 2, p. 473–482, 2016.

HEL, Z. et al. Altered serum cytokine signature in common variable immunodeficiency. **J Clin Immunol**, v. 34, n. 8, p. 971–978, 2014.

HELLEBERG, M. et al. Course and clinical significance of CD8+ T-cell counts in a large cohort of HIV-infected individuals. **J Infect Dis**, v. 211, n. 11, p. 1726–1734, 2015.

JOHNSON STOKLOSSA, C. A. et al. Prevalence of sarcopenic obesity in adults with class II/III obesity using different diagnostic criteria. **J Nutr Metab**, v. 2017, p. 7307618, 2017.

JOLLES, S. The variable in common variable immunodeficiency: a disease of complex phenotypes. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 1, n. 6, p. 545–56; quiz 557, 2013.

JONES, L. W. et al. Peak oxygen consumption and long-term all-cause mortality in nonsmall cell lung cancer. **Cancer**, v. 116, n. 20, p. 4825–4832, 2010.

KING, P. Pathogenesis of bronchiectasis. **Paediatr Respir Rev**, v. 12, n. 2, p. 104–110, 2011.

LANGMANN, G. A. et al. Inflammatory markers and frailty in long-term care residents. **J Am Geriatr Soc**, 2017.

LARUSSA, T. et al. Normal bone mineral density associates with duodenal mucosa healing in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. **Nutrients**, v. 9, n. 2, 2017.

LI, Y. et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. **Blood**, v. 109, n. 9, p. 3839–3848, 2007.

LING, C. H. et al. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. **CMAJ**, v. 182, n. 5, p. 429–435, 2010.

LITZMAN, J. et al. Chronic immune activation in common variable immunodeficiency (CVID) is associated with elevated serum levels of soluble CD14 and CD25 but not endotoxaemia. **Clin Exp Immunol**, v. 170, n. 3, p. 321–332, 2012.

MALPHETTES, M. et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 9, p. 1329–1338, 2009.

MARIK, P. E.; HOOPER, M. H. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the

outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Med**, v. 42, n. 3, p. 316–323, 2016.

MIRDAMADI, M. et al. Correlation of cardiopulmonary exercise testing parameters with quality of life in stable COPD patients. **J Thorac Dis**, v. 8, n. 8, p. 2138–2145, 2016.

MUSCARITOLI, M. 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**, v. 31, n. 6, p. 544–549, 2001.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143–3421, 2002.

NOTARANGELO, L. D. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. **J Allergy Clin Immunol**, v. 124, n. 6, p. 1161–1178, 2009.

ORANGE, J. S. et al. Genome-wide association identifies diverse causes of common variable immunodeficiency. **J Allergy Clin Immunol**, v. 127, n. 6, p. 1360–7.e6, 2011.

OTA, Y. et al. Generation mechanism of RANKL(+) effector memory B cells: relevance to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, v. 18, p. 67, 2016.

PANACH, L. et al. The role of CD40 and CD40L in bone mineral density and in osteoporosis risk: A genetic and functional study. **Bone**, v. 83, p. 94–103, 2016.

PETROS, S. et al. Hypocaloric vs normocaloric nutrition in critically ill patients: a prospective randomized pilot trial. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 40, n. 2, p. 242–249, 2016.

PHAN, C. M.; GUGLIELMI, G. Metabolic bone disease in patients with malabsorption. **Semin Musculoskelet Radiol**, v. 20, n. 4, p. 369–375, 2016.

PIETSCHMANN, P. et al. Immunology of osteoporosis: A Mini-Review. **Gerontology**, v. 62, n. 2, p. 128–137, 2016.

PINTO NETO, L. F. et al. Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. **Braz J Infect Dis**, v. 20, n. 1, p. 99–102, 2016.

POSTHUMUS, L.; AL-TOMA, A. Duodenal histopathology and laboratory deficiencies related to bone metabolism in coeliac disease. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, 2017.

PRIETO-ALHAMBRA, D. et al. HIV infection and its association with an excess risk of clinical fractures: a nationwide case-control study. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 66, n. 1, p. 90–95, 2014.

PUHAN, M. A. et al. Simple functional performance tests and mortality in COPD. **Eur Respir J**, v. 42, n. 4, p. 956–963, 2013.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: a language and environment for statistical computing** R Foundation for Statistical Computing, , 2008. Disponível em: <<http://www.r-project.org>>

RAMÍREZ-MARRERO, F. A. et al. Metabolic syndrome in relation to cardiorespiratory fitness, active and sedentary behavior in HIV+ Hispanics with and without lipodystrophy. **P R Health Sci J**, v. 33, n. 4, p. 163–169, 2014.

REES, H. C. et al. HIV-related frailty is not characterized by sarcopenia. **J Int Assoc Provid AIDS Care**, v. 15, n. 2, p. 131–134, 2016.

RESNICK, E. S. et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. **Blood**, v. 119, n. 7, p. 1650–1657, 2012.

ROLLAND, Y. et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. **J Am Geriatr Soc**, v. 51, n. 8, p. 1120–1124, 2003.

ROSE, A. M.; HALL, C. S.; MARTINEZ-ALIER, N. Aetiology and management of malnutrition in HIV-positive children. **Arch Dis Child**, v. 99, n. 6, p. 546–551, 2014.

SALZER, U.; WARNATZ, K.; PETER, H. H. Common variable immunodeficiency: an update. **Arthritis Res Ther**, v. 14, n. 5, p. 223, 2012.

SANTAGOSTINO, A. et al. An Italian national multicenter study for the definition of reference ranges for normal values of peripheral blood lymphocyte subsets in healthy adults. **Haematologica**, v. 84, n. 6, p. 499–504, 1999.

SCHRACK, J. A. et al. Accelerated longitudinal gait speed decline in hiv-infected older men. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 70, n. 4, p. 370–376, 2015.

SCHRACK, J. A. et al. Effect of HIV-infection and cumulative viral load on age-related decline in grip strength. **AIDS**, v. 30, n. 17, p. 2645–2652, 2016.

SCHRAGER, M. A. et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. **J Appl Physiol (1985)**, v. 102, n. 3, p. 919–925, 2007.

SERRANO-VILLAR, S. et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. **J**

Infect, v. 66, n. 1, p. 57–66, 2013.

SERRANO-VILLAR, S. et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. **PLoS Pathog**, v. 10, n. 5, p. e1004078, 2014.

SERRANO, D. et al. Characterization of the T cell receptor repertoire in patients with common variable immunodeficiency: oligoclonal expansion of CD8(+) T cells. **Clin Immunol**, v. 97, n. 3, p. 248–258, 2000.

SÖDERSTRÖM, L. et al. Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death. **Br J Nutr**, v. 117, n. 4, p. 532–540, 2017.

STUCHLÝ, J. et al. Common variable immunodeficiency patients with a phenotypic profile of immunosenescence present with thrombocytopenia. **Sci Rep**, v. 7, p. 39710, 2017.

SULLIVAN, K. et al. Aerobic fitness levels and validation of a non exercise VO2max prediction equation for HIV-infected patients on HAART. **HIV Clin Trials**, v. 15, n. 2, p. 69–77, 2014.

TAKAYANAGI, H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. **Nat Rev Immunol**, v. 7, n. 4, p. 292–304, 2007.

TAKELE, Y. et al. Malnutrition in healthy individuals results in increased mixed cytokine profiles, altered neutrophil subsets and function. **PLoS One**, v. 11, n. 8, p. e0157919, 2016.

TITANJI, K. et al. Dysregulated B cell expression of RANKL and OPG correlates with loss of bone mineral density in HIV infection. **PLoS Pathog**, v. 10, n. 10, p. e1004497, 2014.

TRIPLETTE, M. et al. A low peripheral blood CD4/CD8 ratio is associated with pulmonary emphysema in HIV. **PLoS One**, v. 12, n. 1, p. e0170857, 2017.

VANCAMPFORT, D. et al. Cardiorespiratory fitness levels and moderators in people with HIV: A systematic review and meta-analysis. **Prev Med**, v. 93, p. 106–114, 2016.

VOLAKLIS, K. A.; HALLE, M.; MEISINGER, C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. **Eur J Intern Med**, v. 26, n. 5, p. 303–310, 2015.

WALLET, M. A. et al. Increased inflammation but similar physical composition and function in older-aged, HIV-1 infected subjects. **BMC Immunol**, v. 16, p. 43, 2015.

WEITZMANN, M. N. The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis. **Scientifica (Cairo)**, v. 2013, p. 1-29, 2013.

WIKBY, A. et al. Changes in CD8 and CD4 lymphocyte subsets, T cell proliferation responses and non-survival in the very old: the Swedish longitudinal OCTO-immune study. **Mech Ageing Dev**, v. 102, n. 2–3, p. 187–198, 1998.

WILSON, D. et al. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. **Ageing Res Rev**, v. 36, p. 1–10, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 894, p. i–xii, 1-253, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS: report of a technical consultation**. Geneva, 2003a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prevention and management of osteoporosis. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 921, p. 1–164, 2003b.

YAZDANI, R. et al. Genetic defects and the role of helper T-cells in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. **Adv Biomed Res**, v. 3, p. 2, 2014.

YOUSRY, T. A.; STRUPP, M.; BRÜNING, R. Common variable immunodeficiency leading to spinal subacute combined degeneration monitored by MRI. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 64, n. 5, p. 663–666, 1998.

ZHANG, L. et al. Stat3 activation links a C/EBP δ to myostatin pathway to stimulate loss of muscle mass. **Cell Metab**, v. 18, n. 3, p. 368–379, 2013.

ZUSMAN, O. et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. **Crit Care**, v. 20, n. 1, p. 367, 2016.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - Associação entre o estado nutricional, aptidão cardiorrespiratória e muscular e capacidade pulmonar em pacientes com imunodeficiência comum variável.

Pesquisador principal - Myrthes Anna Maragna Toledo de Barros

Pesquisador executante - Daniel Barreto de Melo

Departamento/Instituto - Depto de Clínica Médica HCFMUSP - Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia

Convite à participação

Convidamos o(a) senhor(a) para participar desta pesquisa, a ser realizada com a sua doença, chamada imunodeficiência comum variável. Este documento, chamado termo de consentimento livre e esclarecido, serve para explicar a pesquisa em detalhes e ver se você concorda em participar. Podem existir palavras que você não compreenda. Nesse caso, pergunte aos pesquisadores responsáveis qual é o significado delas. Você não precisa assinar este termo agora. Ele pode ser levado para casa, para o(a) senhor(a) pensar e discutir com familiares e amigos. Você terá acesso aos resultados obtidos neste estudo, a qualquer momento, mediante solicitação direta aos pesquisadores. Todavia, serão informados apenas os seus dados ou os da análise de todos os pacientes em conjunto, sendo preservados a segurança e o sigilo de todos os participantes. Sua identificação será feita por números e não por nomes, ao longo do estudo.

Justificativa e objetivos do estudo

Este estudo tem por objetivo avaliar a relação entre a sua capacidade pulmonar (respiratória) e aptidão cardiorrespiratória (capacidade de se locomover, dando o seu máximo) e muscular (quantidade de força dos músculos) com o seu estado nutricional (forma como o seu corpo mostra se os alimentos estão dando saúde). Como é do seu conhecimento, a sua doença é denominada imunodeficiência comum variável (ICV) e se caracteriza pela deficiência na produção de anticorpos (substâncias da sua imunidade) e ocorrência de infecções frequentes do sistema respiratório e digestivo, além de doenças que causam inflamação no intestino. Essas infecções, quando muito frequentes, podem causar um comprometimento do seu estado nutricional, que podem levar, por sua vez, à fraqueza muscular e cansaço, osteoporose, perda de memória, dor de cabeça, depressão, diarreia, entre outros. Alguns desses sintomas estão associados à reduzida capacidade para se locomover e até mesmo respirar.

A avaliação do estado nutricional é realizada pela análise da quantidade de gordura e músculo que o (a) senhor (a) tem no corpo, dos alimentos que o (a) senhor (a) habitualmente consome, como carnes, ovos, massas, legumes, verduras e frutas, como também por alguns exames de sangue. A realização deste estudo auxiliará a detectar a necessidade de reposição de alimentos, vitaminas e minerais, para melhorar sua saúde, a capacidade de locomoção e respiração e, assim, promover melhor qualidade de vida. Se for detectada alguma deficiência nutricional, o(a) senhor(a) será orientado(a) a alimentar de forma mais saudável e realizar a suplementação (cápsulas, comprimidos, xaropes) de vitaminas e minerais.

Procedimentos e métodos a serem realizados

- a) Coleta de sangue, por punção (picada da agulha) da veia do antebraço, em que serão coletados 5 tubos de sangue (45 ml, equivalente a 4 colheres de sopa), para determinação do estado nutricional;
- b) Teste de capacidade respiratória (função pulmonar), em que o(a) senhor(a) soprará em um tubo, conectado a uma máquina, para avaliar sua capacidade respiratória;
- c) Teste para avaliar sua capacidade de locomoção (teste cardiorrespiratório máximo), em que o qual o(a) senhor(a) deverá caminhar ou correr em uma esteira com velocidade e inclinação crescentes, até cansar;
- d) Teste para avaliação da força muscular dos braços (dinamometria), em que o(a) senhor(a) apertará um pequeno aparelho com suas mãos, utilizando o máximo da sua força;
- e) Medição de peso (utilizando uma balança), altura (com um estadiômetro - objeto que tem uma fita métrica onde o(a) senhor(a) se encosta e é medida a altura), circunferências do abdômen, braço direito e panturrilha direita (através de uma fita métrica, como a de costura);
- f) Densitometria óssea e de corpo total, sendo avaliadas a presença de osteoporose e a quantidade de gordura e músculo em seu corpo.

As medidas de peso, altura, densitometria óssea, avaliação da capacidade respiratória (função pulmonar) e uma parte dos exames de sangue são feitas de rotina; enquanto os testes de força muscular dos braços (dinamometria), capacidade de locomoção (teste cardiorrespiratório máximo) e circunferências do abdômen, braço direito e panturrilha direita e a outra parte dos exames de sangue (relacionadas ao estado nutricional) não são feitos de rotina e serão realizados apenas uma única vez. A sua amostra de sangue coletada ficará armazenada no laboratório até o término deste estudo e depois será destruída. O (a) senhor (a) também responderá a algumas perguntas relacionadas à sua nutrição.

Possíveis desconfortos e riscos

- a) Durante a coleta de sangue, poderá haver um desconforto em decorrência da punção venosa, com baixo risco de complicações;
- b) Durante a avaliação da capacidade respiratória (função pulmonar), poderá ocorrer cansaço e falta de ar. Se isso ocorrer, o teste será interrompido;
- c) No teste para avaliar a sua locomoção (teste cardiorrespiratório máximo), o(a) senhor(a) poderá sentir falta de ar e cansaço, sendo o teste interrompido a qualquer momento, se necessário;

- d) O teste de força muscular dos braços (dinamometria) poderá gerar um pequeno cansaço no braço, pela força colocada no aparelho;
- e) A avaliação do peso, altura e circunferências não apresenta riscos;
- f) A densitometria óssea e de corpo total não causa dor, nem apresenta riscos relevantes à saúde, já que não é preciso tomar remédios ou qualquer tipo de substância, nem utilizar agulhas ou outros objetos perfurantes.

Todas as avaliações serão realizadas em ambiente hospitalar e, caso o(a) senhor(a) sinta-se mal, haverá médicos disponíveis para o seu cuidado.

Benefícios ao participante

Os pacientes podem apresentar diferentes deficiências nutricionais e menor capacidade de se exercitar e respirar (aptidão cardiorrespiratória e capacidade pulmonar), conforme os sintomas apresentados e características da doença. Essas deficiências e outros problemas que forem descobertos serão tratados, melhorando a sua saúde. Além disso, a sua participação neste estudo poderá trazer importantes ganhos sobre os conhecimentos da imunodeficiência comum variável, necessidades nutricionais e suas possíveis complicações.

Acompanhamento e assistência

Caso sejam diagnosticadas quaisquer doenças ou deficiências no(a) senhor(a), haverá orientações quanto ao tratamento e/ou adequado encaminhamento médico, a fim de melhorar sua saúde e qualidade de vida.

Voluntariedade e liberdade para recusar a participação no estudo

A participação neste estudo é voluntária, sendo uma escolha do(a) senhor(a) participar ou não. É garantida a liberdade do(a) senhor(a) se recusar a participar desta pesquisa, bem como a retirada de seu consentimento, a qualquer momento, sem qualquer penalização ou prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Independente das suas escolhas, a sua privacidade e sigilo serão mantidos.

Garantia de recebimento de uma via deste termo de consentimento

O termo de consentimento será feito em duas vias. Ambas deverão ser assinadas pelo(a) senhor(a) e pelo pesquisador responsável. Uma delas ficará arquivada no nosso serviço e a outra será dada ao(à) senhor(a).

Ressarcimento

Não haverá despesas pessoais para o(a) senhora(a) em qualquer fase do estudo, exceto com a sua vinda ao hospital para os procedimentos de rotina (coleta de exames, consultas e tratamento), quando serão realizadas as coletas desta pesquisa. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

Material biológico

As suas amostras de sangue coletadas nesta pesquisa serão armazenadas de acordo com a resolução 441/2011 e serão destruídas após o término do estudo. Se considerada a utilização dessas amostras ou resultados para outros estudos, será solicitada autorização do(a) senhor(a), com o preenchimento de um novo termo de consentimento. Toda nova pesquisa somente será realizada se aprovada por um Comitê de Ética, no sistema CEP-CONEP.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Dra. Myrthes Anna Maragna Toledo Barros, que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 (PAMB) – 8º andar – Setor Azul (antigo Bloco 3), Telefone(s) (11) 2661-6225/7976, e-mail myrtb@uol.com.br

O pesquisador executante é Daniel Barreto de Melo, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155 (PAMB) – 8º andar – Setor Azul (antigo Bloco 3), Telefone(s) (11) 2661-6225/7976, e-mail danielbarretodemelo@gmail.com

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Associação entre o estado nutricional, aptidão cardiorrespiratória e muscular e capacidade pulmonar em pacientes com imunodeficiência comum variável”. Eu discuti as informações acima com a Pesquisadora Responsável (Myrthes Anna Maragna Toledo Barros) ou pessoa (s) por ela delegada (s) (Daniel Barreto de Melo) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: ::.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL

LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

APÊNDICE B – Dados demográficos dos pacientes com ICV

ID	Etnia	Idade (anos)	Início dos Sintomas (anos)	Idade de Diagnóstico (anos)	ΔT (anos)	Tempo de Doença (anos)
Homens						
2	Branca	47	36	39	3	11
9	Branca	27	16	17	0,5	11
10	Negra	29	12	13	1	18
11	Branca	34	5	27	22	29
17	Parda	42	11	39	28	32
18	Branca	33	20	28	8	13
19	Parda	43	32	41	9	11
24	Branca	40	5	26	21	35
25	Parda	33	7	20	13	26
29	Branca	49	33	35	2	16
34	Negra	24	14	18	4	10
35	Branca	42	33	37	4	9
Mulheres						
3	Branca	29	9	21	12	21
4	Branca	26	21	21	0,5	5
5	Parda	20	0,5	3	2,5	20
6	Branca	25	20	21	5	5
7	Branca	33	25	31	6	8
8	Parda	35	17	19	2	18
12	Parda	38	22	36	14	16
13	Parda	28	11	26	15	17
14	Branca	58	24	50	26	34
15	Branca	34	7	32	25	27
16	Branca	54	19	47	28	35
20	Parda	41	18	41	23	23
21	Branca	59	48	51	3	11
22	Branca	52	35	51	16	17
23	Branca	32	19	19	0,1	13
26	Branca	40	27	29	2	13
27	Branca	55	41	43	2	14
28	Parda	52	17	36	19	35
30	Parda	29	8	13	5	22
31	Branca	37	34	34	0,3	3
32	Branca	19	2	7	5	17
33	Branca	30	5	21	16	25

APÊNDICE C – Características clínicas, estado nutricional, massa óssea, força muscular, aptidão cardiorrespiratória e populações linfocitárias de pacientes do sexo masculino com imunodeficiência comum variável.

ID	Pneumonia	Alteração pulmonar estrutural	Espleno-megalia	Hepato-megalia	Diarreia	Desnutrição	Sobrepeso/Obesidade	Baixa Massa Muscular	Fraqueza Muscular	DMO reduzida	Baixa ACR	Prova de Função Pulmonar	NAF	Linf. T CD4 ⁺	Linf. T CD8 ⁺	Linf. B CD19 ⁺
2	Sim	sim	sim	sim			sim			sim	sim*	ND	Ativo	803	221	25
9	Sim						sim				ND	ND	Mto Ativo	779	1103	135
10	Sim	sim		sim	sim				sim		ND	ND	ND	285	406	30
11	Sim		sim		sim	Sim		sim		sim		DVM	Mto Ativo	483	557	148
17	Sim	sim			sim	Sim		sim	sim	sim	ND	ND	Mto Ativo	634	616	156
18	Sim	sim	sim		sim			sim		sim	ND	ND	ND	506	354	37
19	Sim	sim			sim		sim				sim*	DVM	Ativo	891	1408	93
24	Sim		sim	sim	sim			sim		sim	sim*	ND	Ativo	464	1223	41
25	Sim										sim	DVO leve	Ativo	869	720	ND
29											sim		Pouco Atv	515	423	145
34		sim	sim		sim	Sim		sim		sim	sim*	ND	Ativo	310	150	ND
35	Sim			sim	sim		sim				sim*	DVO leve	Ativo	1136	1148	637

Os espaços em branco representam a não ocorrência ou à normalidade da variável. ACR, aptidão cardiorrespiratória; DVO, Distúrbio Ventilatório Obstrutivo; DVM, Distúrbio Ventilatório Misto; NAF, Nível de Atividade Física; ND, não disponível.
* < Percentil 5 para idade.

APÊNDICE D – Características clínicas, estado nutricional, massa óssea, força muscular e aptidão cardiorrespiratória populações linfocitárias de pacientes do sexo feminino com imunodeficiência comum variável.

ID	Pneumonia	Alteração pulmonar estrutural	Espleno-megalia	Hepato-megalia	Diarreia	Desnutrição	Sobrepeso/Obesidade	Baixa Massa Muscular	Fraqueza Muscular	DMO reduzida	Baixa ACR	Prova de Função Pulmonar	NAF	Linf. T CD4+	Linf. T CD8+	Linf. B CD19+
3	sim	sim	sim	sim	sim					sim	ND	ND	ND	379	58	7
4			sim	sim	sim				sim	sim	sim		Mto Ativo	279	316	44
5	sim										ND	ND	ND	496	409	188
6	sim				sim		sim			sim	sim*	ND	Ativo	218	308	237
7	sim	sim	sim				sim				ND	ND	Ativo	1158	980	101
8	sim	sim			sim		sim				ND	ND	Ativo	657	318	79
12	sim	sim				Sim		sim		sim	ND	ND	ND	443	561	72
13	sim	sim										DVO leve	Ativo	707	851	184
14	sim						sim			sim	sim*		Pouco Atv	642	1783	319
15	sim	sim			sim			sim			ND	ND	ND	761	725	230
16			sim		**			sim	sim	sim	sim*	DVR	Ativo	404	173	138
20	sim	sim			sim					sim	ND	ND	ND	586	2686	153
21	sim	sim					sim			sim	sim	DVM	Ativo	769	640	325
22	sim	sim					sim		sim		sim*	ND	Ativo	401	204	86
23	sim		sim		**					sim	ND	ND	Mto Ativo	953	540	47
26	sim	sim					sim			sim	sim*		Ativo	527	991	0
27	sim		sim				sim				ND	ND	ND	939	624	17
28	sim	sim			sim			sim		sim	sim*	DVR	Ativo	564	851	323
30	sim	sim								sim	ND	ND	ND	863	696	217
31			sim		sim		sim				ND	ND	Ativo	603	278	100
32	sim	sim	sim		sim					sim	ND	ND	ND	584	570	263
33			sim				sim	ND	ND	ND	sim*	ND	Ativo	304	248	28

Os espaços em branco representam a não ocorrência ou à normalidade da variável. ACR, aptidão cardiorrespiratória; DVO, Distúrbio Ventilatório Obstrutivo; DVR, Distúrbio Ventilatório Restritivo; NAF, Nível de Atividade Física; ND, não disponível.

* < Percentil 5 para idade;

**Sintoma presente na maior parte do tempo de doença, porém ausente no período da coleta.