



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOCIÊNCIAS**

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO E DA SUPLEMENTAÇÃO COM
ÓLEO DE PEIXE SOBRE PARÂMETROS IMUNOMETABÓLICOS E
MORFOFISIOLÓGICOS ASSOCIADOS À DOENÇA CELÍACA**

ALLYSSON COSTA

Foz do Iguaçu

2019



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOCIÊNCIAS**

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO E DA SUPLEMENTAÇÃO COM
ÓLEO DE PEIXE SOBRE PARÂMETROS IMUNOMETABÓLICOS E
MORFOFISIOLÓGICOS ASSOCIADOS À DOENÇA CELÍACA**

ALLYSSON COSTA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Gleisson Alisson Pereira de Brito.

Foz do Iguaçu

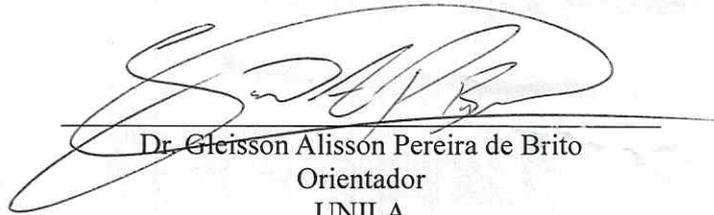
2019

ALLYSSON COSTA

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO E DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO
DE PEIXE SOBRE PARÂMETROS IMUNOMETABÓLICOS E MORFOFISIOLÓGICOS
ASSOCIADOS À DOENÇA CELÍACA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza, da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências.

BANCA EXAMINADORA



Dr. Gleisson Alisson Pereira de Brito
Orientador
UNILA



Dra. Danúbia Frasson Furtado
UNILA



Dr. Dawit Albieiro Pinheiro Gonçalves
UFMG

Foz do Iguaçu, 20 de maio de 2019.

Catálogo de Publicação na Fonte. UNILA - BIBLIOTECA LATINO-AMERICANA

C838e

Costa, Allysson.

Efeitos do exercício físico aeróbico e da suplementação com óleo de peixe sobre parâmetros imunometabólicos e morfofisiológicos associados à doença celíaca / Allysson Costa. - Foz do Iguaçu, 2019.

145 f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da Integração Latino-Americana. Centro Interdisciplinar de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Biociências.

Orientador: Gleisson Alisson Pereira de Brito.

1. Doença celíaca. 2. Doenças autoimunes. 3. Exercícios aeróbicos. 4. Ácidos graxos Ômega-3. I. Brito, Gleisson Alisson Pereira de, Orient. II. Título.

CDU 616.39:612.397:796.4

Dedico este trabalho à minha família e amigos, pela paciência na minha ausência e pelo amor na minha presença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Gleisson pela amizade e orientação durante o desenvolvimento desta dissertação, um verdadeiro mentor do processo ensino-aprendizagem, serei eternamente grato pela oportunidade.

Agradeço à minha família pelo apoio irrestrito.

Agradeço à minha namorada Carla, sem o seu amor e paciência eu não teria conseguido.

Agradeço aos amigos do programa, Gabriel, Lucía e Marcela pelas preocupações e conquistas compartilhadas.

Agradeço aos demais professores pela organização e dedicação no desenvolvimento do Programa de Pós-Graduação em Biociências.

Agradeço à Universidade Federal da Integração Latino-Americana pelo apoio financeiro para o desenvolvimento desta pesquisa.

COSTA, Allysson. BRITO, Gleisson Alisson Pereira de. **Efeitos do exercício físico aeróbico e da suplementação com óleo de peixe sobre parâmetros imunometabólicos e morfofisiológicos associados à doença celíaca**. 2019. Número de páginas: 145. Dissertação de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Biociências – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2019.

RESUMO

Pesquisas sugerem que portadores de doença celíaca (CEL) apresentam alterações em variáveis antropométricas, metabólicas e inflamatórias. Paralelamente, o exercício físico e o óleo de peixe se mostram relevantes na ativação de vias moduladoras destes parâmetros. Neste contexto, investigamos os efeitos de um protocolo de 12 semanas de suplementação com óleo de peixe e de sua associação ao exercício físico aeróbico em dezenove CEL. Os celíacos foram distribuídos em 2 grupos: A) CO: Suplementação (n=11); e B) CEO: Suplementação e exercício (n=8). Os grupos de celíacos foram comparados a um grupo controle de pessoas saudáveis (CTR) (n=12). O exercício físico aeróbico foi realizado em três sessões por semana, com 60 minutos de duração cada, com intensidade de 60 a 70% da frequência cardíaca máxima. Cada participante recebeu 2g/dia de óleo de peixe, totalizando uma ingestão diária de 420 mg de ácido eicosapentaenóico (EPA) e 230 mg de ácido docosaexaenóico (DHA). Os indivíduos foram avaliados em quatro etapas: A) Etapa 1: Antes do início do protocolo; B) Etapa 2: Semana 4; C) Etapa 3: Semana 8; e d) Etapa 4: Ao término do protocolo, após a semana 12. Em todas as etapas foi mensurado: A) Antropometria: Massa corporal, estatura, índice de massa corporal, relação cintura quadril, percentual de gordura, massa livre de gordura e; B) Perfil metabólico: Colesterol total, triglicérides, HDL e LDL; e C) Inflamatório: Proteína c-reativa e interleucina 6. O conjunto de dados obtidos neste trabalho não indicou alterações nos parâmetros morfofisiológicos e imunometabólicos em indivíduos celíacos comparados à indivíduos saudáveis. Ao término do protocolo, celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe apresentaram menores valores de interleucina 6 em relação ao controle ($P < 0,05$), e a suplementação com óleo de peixe associada ao exercício físico aeróbico promoveu redução significativa de proteína c-reativa ($P < 0,01$) e aumento na proporção de indivíduos na faixa indetectável de interleucina 6, caracterizando uma intervenção com potencial corretivo e preventivo em relação à distúrbios associados à inflamação crônica.

Palavras-chave: Autoimune. Inflamação. Citocinas. Exercício aeróbico. Ômega 3.

COSTA, Allysson. BRITO, Gleisson Alisson Pereira de. *Efectos del ejercicio físico aeróbico y de la suplementación con aceite de pescado sobre parámetros inmunometabólicos y morfofisiológicos asociados a la enfermedad celíaca*. 2019. Number of pages: 145. *Disertación de maestría del Programa de Postgrado en Biociencias - Universidad Federal de la Integración Latinoamericana, Foz do Iguaçu, 2019.*

RESUMEN

Diversas investigaciones sugieren que los celíacos presentan alteraciones en algunas variables antropométricas, metabólicas e inflamatorias. Paralelamente, el ejercicio físico y el aceite de pescado se muestran relevantes en la activación de vías moduladoras de estos parámetros. En este contexto, investigamos los efectos de un protocolo de 12 semanas de suplementación con aceite de pescado, y de su asociación al ejercicio físico aeróbico, en diecinueve portadores de enfermedad celíaca (CEL). Los celíacos fueron distribuidos en dos grupos: A) CO – Suplementación (n=11); y B) CEO – Suplementación y ejercicio (n=8). Los grupos de celíacos fueron comparados con un grupo control de personas saludables (CTR) (n=12). El ejercicio físico aeróbico fue realizado en tres sesiones por semana, de 60 minutos de duración cada una, con una intensidad de 60 a 70% de la frecuencia cardíaca máxima. Cada participante recibió 2 g/día de aceite de pescado, totalizando una ingestión diaria de 420 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA) y 230 mg de ácido docosaenoico (DHA). Los individuos fueron evaluados en cuatro etapas: A) Etapa 1: Antes del inicio del protocolo; B) Etapa 2: Semana 4; C) Etapa 3: Semana 8; y d) Etapa 4: Al término del protocolo, después de la semana 12. En todas las etapas fueron mensurados: A) Antropometría: Masa corporal, estatura, índice de masa corporal, relación cintura cadera, porcentaje de grasa y masa libre de grasa; B) Perfil metabólico: Colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL; y C) Inflamatorio: Proteína c-reactiva e interleucina 6. El conjunto de datos obtenidos en este trabajo no indicó alteraciones en los parámetros morfofisiológicos e inmunometabólicos en individuos celíacos comparados a personas saludables. Los celíacos sometidos a la suplementación con aceite de pescado presentaron valores menores de interleucina 6 en relación al control ($P < 0,05$). La suplementación con aceite de pescado asociada al ejercicio físico aeróbico produjo una reducción significativa de proteína c-reactiva ($P < 0,01$), y un aumento en la proporción de individuos en el rango indetectable de interleucina 6, caracterizando así una intervención con potencial correctivo y preventivo en relación a disturbios asociados a inflamación crónica.

Palabras clave: Autoimmune. Inflamación. Citocinas. Ejercicio aeróbico. Omega 3.

COSTA, Allysson. BRITO, Gleisson Alisson Pereira de. Effects of aerobic exercise and fish oil supplementation on immunometabolic and morphophysiological parameters associated with celiac disease. 2019. Number of pages:145. Master's thesis of the Graduate Program in Biosciences - Federal University of Latin American Integration, Foz do Iguaçu, 2019.

ABSTRACT

Several studies indicate that celiac disease patients (CDP) present alterations in anthropometric, metabolic and inflammatory variables. Since physical exercise and fish oil are known to activate modulatory pathways of these parameters in other contexts, the aim of this study was to investigate the effects of a 12-week-long protocol of aerobic exercise and its association with fish oil supplementation in nineteen CDP. The celiacs were divided into 2 groups: A) CO: Supplementation (n=11); and B) CEO: Supplementation and exercise (n=8). The celiac groups were compared to a healthy control group (CTR) (n=12). Aerobic exercises were performed weekly, in three sessions of 60 minutes each, and maximal heart rate intensity of 60-70%. The participants received 2 g/day of fish oil, totaling a daily intake of 420 mg of eicosapentaenoic acid (EPA) and 230 mg of docosahexaenoic acid (DHA). Patients were evaluated in four steps: A) Step 1: Before the protocol; B) Step 2: Week 4; C) Step 3: Week 8; and D) Step 4: At the end of the protocol, after week 12. In all steps, the following measurements were taken: A) Anthropometry: Body mass, height, body mass index, waist-to-hip ratio, fat mass and fat-free mass; B) Metabolic profile: Total Cholesterol, triglycerides, HDL and LDL; and C) Inflammatory status: C-reactive protein and interleukin 6. Results did not indicate differences in morphological and immunometabolic parameters in CDP compared to healthy subjects, however celiacs submitted to supplementation with fish oil presented lower values of interleukin 6 than the control ones ($P < 0.05$). Supplementation associated to aerobic physical exercise promoted a significant reduction in c-reactive protein ($P < 0.01$) and increased the proportion of individuals in the undetectable range of interleukin 6, indicating a potential corrective and preventive intervention method for patients with chronic inflammatory disorders.

Keywords: Autoimmune. Inflammation. Cytokines. Aerobic exercise. Omega 3.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Transporte paracelular de moléculas de glúten. Extraído de Leonard <i>et al</i> (2017).	16
Figura 2 - Resposta imune inata à presença do glúten. Extraído de Leonard <i>et al</i> (2017).....	17
Figura 3 - Resposta imune adaptativa à presença do glúten. Extraído de Leonard <i>et al</i> (2017).	18
Figura 4 – Transporte transcelular de moléculas de glúten. Extraído de Leonard <i>et al</i> (2017).	19
Figura 5 – Liberação de citocinas durante o processo inflamatório. Extraído de Petersen e Pedersen (2005).....	23
Figura 6 – Liberação de citocinas em resposta ao exercício. Extraído de Petersen e Pedersen (2005).	25
Figura 7 – Síntese de derivados dos ácidos graxos polinsaturados. Extraído de Tsoukalas <i>et al.</i> , 2018.....	30
Figura 8 - Consumo de óleo de peixe e sua relação com a dosagem, tempo e impacto em condições clínicas. Adaptado de Mozaffarian e Rimm, 2006.....	32
Figura 9 – Distribuição da amostra nos grupos experimentais.....	35
Figura 10 - Escala de percepção de esforço de Borg. Extraído de Borg, 2000.	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Análise das cápsulas de óleo de peixe CATALENT (1000 mg)	40
Tabela 2 – Idade, parâmetros antropométricos e tempo de dieta isenta de glúten de celíacos e pessoas saudáveis – Comparação transversal	46
Tabela 3 – Perfil metabólico do sangue de celíacos e pessoas saudáveis – Comparação transversal	48
Tabela 4 – Consumo calórico médio de celíacos – Análise transversal	52
Tabela 5 – Idade e parâmetros antropométricos de celíacos e pessoas saudáveis – Comparação longitudinal	56
Tabela 6 – Dados antropométricos de celíacos e pessoas saudáveis – Comparação longitudinal intra grupos	59
Tabela 7 – Perfil metabólico do sangue de celíacos e pessoas saudáveis – Comparação longitudinal	61
Tabela 8 – Consumo calórico médio de celíacos – Comparação longitudinal	67

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Concentração de PCR (mg/L) em celíacos e pessoas saudáveis – Comparação transversal.....	49
Gráfico 2 – Concentração de IL-6 (pg/ml) em celíacos e pessoas saudáveis – Comparação transversal.....	50
Gráfico 3 – Análise do risco cardiovascular a partir da concentração de PCR (mg/L) em celíacos e pessoas saudáveis – Comparação transversal	51
Gráfico 4 – Correlações: Análise transversal	53
Gráfico 5 – Concentração de PCR (mg/L) em celíacos e pessoas saudáveis – Comparação longitudinal.....	62
Gráfico 6 – Análise do risco cardiovascular a partir da concentração de PCR (mg/L) – Comparação longitudinal.....	63
Gráfico 7 - Proporção de indivíduos em relação ao valor de detecção da IL-6 – Comparação longitudinal.....	65
Gráfico 8 - Concentração de IL-6 (pg/ml) em celíacos e pessoas saudáveis – Comparação longitudinal.....	66
Gráfico 9 – Pontuação no <i>Celiac Dietary Adherence Test</i> (CDAT) em celíacos – Comparação longitudinal.....	68
Gráfico 10 – VO ₂ máx (mL/kg/min) em celíacos submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe (CEO) (n= 8). * P < 0,05. – Comparação longitudinal.....	69
Gráfico 11 – Aderência ao protocolo de exercício físico aeróbico (CEO) (n= 8) – Comparação longitudinal.....	69
Gráfico 12 – Concentração de PCR (mg/L): Correlação – Comparação longitudinal	70
Gráfico 13 – Concentração de IL-6 (pg/ml): Correlação – Comparação longitudinal	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%G	Percentual de gordura
(ω -3)	Ômega-3
(ω -6)	Ômega-6
ALA	Ácido α -linolénico
Anti-tTG	Anticorpos anti-transglutaminase
APC	Célula apresentadora de antígeno
APO	Apolipoproteína
CAL	Calorias
CDAT	Questionário de avaliação da aderência à dieta isenta de glúten
CEL	Todos os celíacos durante a etapa 1
CEO	Celíacos submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe
CHO	Carboidratos
CO	Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe
COL	Colesterol
CTR	Grupo controle composto por pessoas saudáveis
DHA	Ácido docosaexaenoico
EDTA	Tubos com ácido etilendiamino tetra-acético
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
EMA	Anticorpos antiendomísio imunoglobulina A
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EST	Estatura
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IL	Interleucina
IL-1ra	Receptor antagonista da interleucina 1
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IMC	Índice de massa corporal
INF- γ	Interferon gama
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física – Forma longa
KCAL	Quilocalorias

LA	Ácido linoleico
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LIP	Lipídios
MC	Massa corporal
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MLG	Massa livre de gordura
MYD88	Mielóide 88
NKG2C	Células Natural Killer do grupo 2
PARQ	Questionário de Prontidão para Atividade Física
PCR	Proteína C-Reativa
PTN	Proteínas
PUFA	Ácido graxo polinsaturado
RCQ	Relação cintura quadril
sTNF-R	Receptor solúvel para o fator de necrose tumoral-alfa
TAG	Triglicerídeos
TG2	Transglutaminase tecidual 2
TH	Célula T auxiliar
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UNILA	Universidade Federal da Integração Latino Americana

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 REFERENCIAL TEÓRICO	12
1.1.1 Doença Celíaca.....	12
1.1.2 Fisiopatologia da Doença Celíaca	15
1.1.3 Parâmetros antropomórficos e metabólicos em celíacos.....	19
1.1.4 Doença celíaca e marcadores inflamatórios	21
1.1.5 O efeito anti-inflamatório do exercício físico	24
1.1.6 O efeito anti-inflamatório do óleo de peixe	28
1.2 JUSTIFICATIVA	32
2. OBJETIVOS	33
2.1 OBJETIVO GERAL	33
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	34
3.1 AMOSTRA.....	34
3.1.1 Critérios de inclusão e exclusão	35
3.1.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	36
3.2 COMITÊ DE ÉTICA	36
3.3 PROTOCOLOS	37
3.3.1 Programa de exercício físico aeróbico	37
3.3.1.1 Teste aeróbico de corrida de vai-e-vem de 20 metros	37
3.3.1.2 Escala de percepção de Borg	37
3.3.1.3 Questionário de prontidão para a atividade física (PAR-Q).....	38
3.3.1.4 Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)	39
3.3.2 Suplementação com óleo de peixe	40
3.3.3 Consumo calórico médio.....	40

3.3.4	Parâmetros antropométricos	41
3.3.5	Coleta de amostras de sangue.....	41
3.3.6	Perfil metabólico	42
3.3.6.1	TAG - Triacilglicerolemia	42
3.3.6.2	Colesterolemia.....	42
3.3.6.3	Frações de colesterol: HDL-C e LDL-C	42
3.3.7	Marcadores inflamatórios.....	43
3.3.8	Comprometimento com a dieta isenta de glúten	43
3.3.8.1	Questionário CDAT.....	43
3.3.9	Orçamento Financeiro	44
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
4.	RESULTADOS	44
4.1	ANÁLISE TRANSVERSAL.....	44
4.1.1	Idade, parâmetros antropométricos e tempo de dieta isenta de glúten.....	45
4.1.2	Perfil metabólico	47
4.1.3	Perfil inflamatório	48
4.1.4	Consumo calórico médio.....	51
4.1.5	Análises de correlação.....	52
4.2	ANÁLISE LONGITUDINAL	54
4.2.1	Idade e parâmetros antropométricos	54
4.2.2	Perfil metabólico	60
4.2.3	Perfil Inflamatório	62
4.2.4	consumo calórico médio.....	66
4.2.5	Comprometimento com a dieta isenta de glúten	67
4.2.6	Teste de VO2 máximo e aderência ao protocolo de exercício físico aeróbico	68
4.2.7	Análises de correlação.....	70
5.	DISCUSSÃO	71

5.1 CARACTERIZAÇÃO IMUNOMETABÓLICA E MORFOFISIOLÓGICA DE INDIVÍDUOS CELÍACOS	71
5.2 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE E DE SUA ASSOCIAÇÃO AO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO EM PARÂMETROS IMUNOMETABÓLICOS E MORFOFISIOLÓGICOS DE INDIVÍDUOS CELÍACOS ...	77
6. CONCLUSÕES	82
7. REFERÊNCIAS	84
APÊNDICE A – REVISÃO SOBRE COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	96
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	127
ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	129
ANEXO C - CELIAC DIETARY ADHERENCE TEST (CDAT) – VERSÃO TRADUZIDA	133
ANEXO D - CELIAC DIETARY ADHERENCE TEST (CDAT) – VERSÃO ORIGINAL	135
ANEXO E - QUESTIONÁRIO DE PRONTIDÃO PARA A ATIVIDADE FÍSICA (PAR-Q)	137
ANEXO F - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA - FORMA LONGA	138
ANEXO G – RECORDATÓRIO ALIMENTAR DE TRÊS DIAS	144

1. INTRODUÇÃO

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 Doença Celíaca

A Doença Celíaca é uma enfermidade crônica de origem autoimune (CLOT E BABRON, 2000), e faz parte de um conjunto de doenças relacionadas à intolerância ao glúten, como a alergia ao trigo e a sensibilidade ao glúten não celíaca (CATASSI *et al.*, 2015). Pré-disposição genética e exposição a gatilhos ambientais são os dois elementos essenciais do desenvolvimento de doenças imunomediadas (LEONARD *et al.*, 2015). A propensão genética na Doença Celíaca está relacionada principalmente a mutações nos genes que expressam moléculas do Antígeno Leucocitário Humano (HLA), a versão humana do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) (SOLLID *et al.*, 1989; FASANO E CATASSI, 2001), mas pesquisas adicionais também têm demonstrado a influência de outros 39 locos não-HLA de risco genético (VAN HEEL *et al.*, 2007; TRINKA *et al.*, 2011). Os fatores ambientais desencadeadores estão ligados aos peptídeos derivados da digestão do glúten, que em associação com genes HLA e anticorpos anti-transglutaminase (tTG) promovem uma intensa e específica resposta autoimune (KAGNOFF, 2006; DI SABATINO E CORAZZA, 2009; SILVA E FURLANETTO, 2010; LEONARD *et al.*, 2015; BALAKIREVA E ZAMYATNIN, 2016). A resposta inflamatória ocasiona lesão e consequente atrofia nas vilosidades da mucosa do intestino delgado (SOLLID, 2002), culminando em uma absorção insatisfatória de nutrientes, incluindo ácidos graxos, ferro, transferrina, glicose, eletrólitos, vitaminas, ácido fólico e cálcio, o que pode resultar em baixa estatura, atrofia muscular, anemia por deficiência de ferro, hipovitaminose (A, B12, D, K), fadiga muscular (CATASSI *et al.*, 1994; GONZALES *et al.*, 1995; CAPRISTO *et al.*, 2000), redução da densidade mineral óssea (CARBONE *et al.*, 2003; PASSANANTI *et al.*, 2012), osteoporose (KEMPPAINEN *et al.*, 1999), entre outros sintomas gastrointestinais (CATASSI *et al.*, 1994).

Estudos epidemiológicos apontam um índice de acometimento de 1:100 (1%) na população dos Estados Unidos, podendo variar entre 1:80 (1,25%) a 1:140 (0,71%) (KAGNOFF, 2006). No Brasil, o primeiro estudo realizado constatou prevalência de 1:685 (0,15%), considerando uma amostra composta por 2045 indivíduos (GANDOLFI *et al.*,

2000). Pereira *et al* (2006) e Melo *et al* (2006) indicaram prevalências de 1:417 (0,23%) e 1:273 (0,36%), entre 2086 e 3000 indivíduos, respectivamente. Fasano e colaboradores (2008) analisando estudos anteriores, estimaram que hoje a Doença Celíaca é uma das desordens genéticas mais frequentes da humanidade, afetando entre 0,5% e 1% da população geral. Uma recente análise estatística de 96 artigos publicados entre 1991 e 2016 demonstrou uma maior prevalência de mulheres em relação a homens (0,6% vs 0,4%), e de crianças em relação a adultos (0,9% vs 0,5%) (SINGH *et al.*, 2018). Importante salientar que em países em desenvolvimento a mensuração da Doença Celíaca pode estar defasada, uma vez que sua apresentação clínica se sobrepõe a outras afecções mais frequentes. Em relação às pesquisas no Brasil, Melo e colaboradores (2006) salientam que esse número de diagnósticos pode ser muito inferior ao real pelo fato de ser realizado com doadores de sangue, que tem como pré-requisito básico não apresentar anemia, esta que é uma característica comum da forma mais prevalente da Doença Celíaca (CATASSI *et al.*, 1994).

O diagnóstico da Doença Celíaca tem por base as manifestações clínicas, exames laboratoriais de marcadores sorológicos e aspectos histológicos das biópsias do intestino delgado (SANTOS *et al.*, 2014). Entende-se que a mensuração dos marcadores sorológicos de anticorpos antitransglutaminase tecidual (Anti-tTG) e anticorpos antiendomísio imunoglobulina A (EMA) são sensíveis e específicos para o diagnóstico inicial da Doença Celíaca (AGA, 2006; HILL *et al.*, 2005), uma vez que a Transglutaminase tecidual 2 (TG2) é a responsável pela desaminação dos peptídeos derivados, que são a causa da resposta imunogênica (KAGNOFF, 2006; SILVA E FURLANETTO, 2010) e consequente inflamação nas vilosidades do intestino delgado (SOLLID, 2002). Além dos testes sorológicos, Anti-tTG e EMA, recomenda-se que para a confirmação do diagnóstico seja realizada a biópsia duodenal, sendo que há boas evidências da relação entre as atrofia das vilosidades da mucosa no intestino delgado e as características histopatológicas da doença (HILL *et al.*, 2005). Clinicamente a Doença Celíaca se manifesta de cinco formas: Clássica, Atípica, Silenciosa, Latente e Refratária (Quadro 1).

Quadro 1 – Manifestações clínicas da doença celíaca

Clássica: Má absorção intestinal sintomática. Pode ocorrer diarreia crônica, dor abdominal, distensão abdominal, perda de peso e flatulência.

Forma atípica: Ausência de sintomas ou poucos sintomas gastrointestinais, presença de sintomas atípicos como anemia por deficiência de ferro, osteoporose ou osteopenia, infertilidade, baixa estatura. É a apresentação mais comum.

Forma silenciosa: Diagnóstico ocasional, histológico ou sorológico, em indivíduos assintomáticos.

Forma latente: Há duas formas: 1- Pacientes com diagnóstico prévio de Doença Celíaca, que responderam à dieta isenta de glúten, e apresentam histologia normal ou apenas aumento de linfócitos intraepiteliais. 2- Indivíduos com mucosa intestinal normal, sob dieta com glúten, que subsequentemente desenvolverão Doença Celíaca.

Forma refratária: Pacientes com Doença Celíaca que não respondem à dieta isenta de glúten.

Extraído de Silva e Furlanetto (2010).

A maior apresentação de diarreia, déficit de peso ou emagrecimento, e distensão abdominal ocorrem em celíacos de diferentes idades com a classificação clássica da doença (SDEPANIAN *et al.*; 2001).

Excluindo a refratária, as outras manifestações da Doença Celíaca podem ser tratadas de forma efetiva através da dieta isenta de glúten (SOLLID, 2002; FASANO *et al.*, 2008), eliminando da alimentação elementos que apresentam trigo, centeio, cevada em sua composição. Com a manutenção da dieta isenta de glúten sintomas e anticorpos relacionados à Doença Celíaca desaparecem gradualmente e a recuperação do intestino acontece em um período de 6 a 24 meses depois do início. Entretanto, o sucesso do tratamento depende da exclusão completa do glúten, que mesmo em pequenas quantidades, ao longo do tempo, pode ocasionar resposta imunogênica. Além disso, a manutenção desta dieta por toda a vida exige implicações psicológicas e sociais por parte dos celíacos (FASANO E CATASSI, 2012).

Na pesquisa de Barera *et al* (2000), celíacos não tratados, quando comparados ao controle, apresentaram menor massa corporal, gordura, massa livre de gordura e conteúdo

mineral ósseo. Porém, após um ano de dieta isenta de glúten os valores de parâmetros antropométricos foram comparáveis a sujeitos saudáveis. Entretanto, outras evidências sugerem que, mesmo durante a dieta isenta de glúten, alguns pacientes apresentam diminuição de valores referentes à parâmetros antropométricos (BODE *et al.*, 1991; GONZALES *et al.*, 1995; CAPRISTO *et al.*, 2000; BARDELLA *et al.*, 2000; BRAMBILLA *et al.*, 2013.), além de deficiências nutricionais, sendo que existem estudos demonstrando baixos níveis de vitamina B6, B12, ácido fólico, ferro e transferrina. (CAPRISTO *et al.*, 2000; HALLERT *et al.*, 2002; FASANO E CATASSI, 2012).

1.1.2 Fisiopatologia da Doença Celíaca

Glúten é um termo comumente utilizado para definir um complexo de proteínas insolúveis em água, presentes em grãos como o Trigo: Gliadinas e gluteínas; Cevada: Hordeínas; e Centeio: Secalinas (KAGNOFF, 2006; SILVA E FURLANETTO, 2010; LUDVIGSSON *et al.*, 2013; BALAKIREVA E ZAMYATNIN, 2016).

O glúten é mal digerido no organismo humano, seja em indivíduos celíacos ou pessoas saudáveis. Mais de 50% das proteínas do trigo, cevada, e centeio são prolaminas, polipeptídeos álcool solúveis que apresentam grande quantidade de prolina e glutamina em sua estrutura primária. Moléculas ricas em prolina são dificilmente digeridas pelo trato gastrointestinal, o que faz com que as moléculas degradadas resultem em unidades moleculares menores, os peptídeos derivados (LUDVIGSSON *et al.*, 2013; BALAKIREVA E ZAMYATNIN, 2016). Esses peptídeos derivados, principalmente a gliadina, são responsáveis por ocasionar a resposta imunogênica em indivíduos geneticamente propensos a Doença Celíaca (SOLLID, 2002; KAGNOFF, 2006; SILVA E FURLANETTO, 2010).

A resposta do organismo aos peptídeos derivados do glúten está intimamente relacionada ao transporte de moléculas entre o epitélio intestinal e a lâmina própria da mucosa intestinal. Em condições normais o epitélio intestinal atua como uma barreira à passagem de macromoléculas como o glúten. Cerca de 90% do total destas proteínas atravessam a barreira intestinal através de uma via transcelular, possibilitada por uma degradação lisossômica que converte proteínas em peptídeos não imunogênicos. A porção restante é transportada como proteínas intactas através de uma via paracelular, que envolve uma regulação das junções oclusivas (Figura 1), resultando em uma resposta imune antígeno específica (FASANO e CATASSI, 2001).

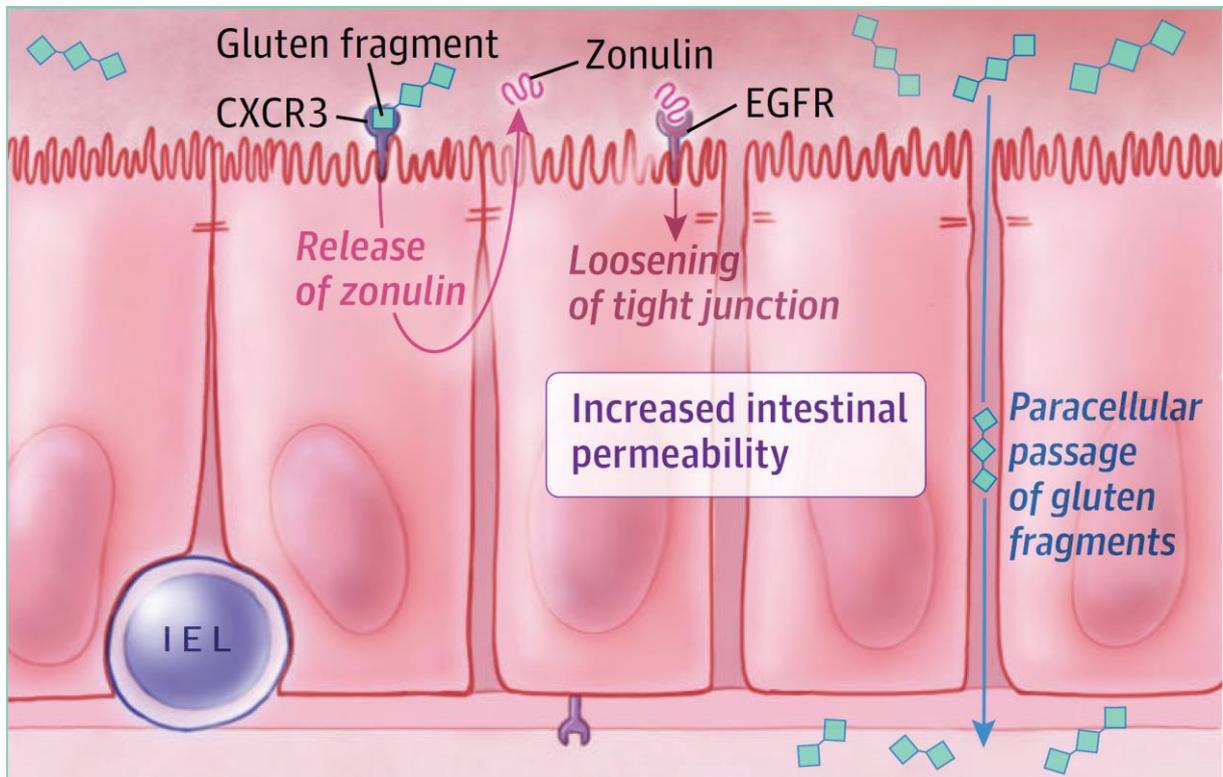


Figura 1 - Transporte paracelular de moléculas de glúten. Fragmentos de glúten que se ligam ao receptor CXCR3 ocasionam a liberação da zonulina, que interage com o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), culminando na perda das junções oclusivas e consequente aumento da permeabilidade intestinal. Extraído de Leonard *et al* (2017).

Em celíacos, o transporte paracelular de proteínas do glúten promove uma resposta imune antígeno específica (FASANO E CATASSI, 2001), desencadeando uma resposta imune inata (Figura 2), na qual células epiteliais, macrófagos e células dendríticas secretam IL-15, que regula não só a expressão de receptores de Células Natural Killer do grupo 2 (NKG2C) em linfócitos intraepiteliais, como também o seu ligando epitelial MICA, sendo que ambos estimulam a ação citotóxica mediada pelos linfócitos, culminando na apoptose e permeabilidade epitelial. Os mesmos macrófagos e células dendríticas também podem iniciar uma resposta imune inata através do reconhecimento de padrões de receptores *Toll-like* do tipo 4 ou de do Fator de diferenciação mielóide 88 (MYD88), potencializando a resposta imune através da liberação de citocinas como interleucina 1 (IL-1) e 8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (SCHUPPAN *et al.*, 2009).

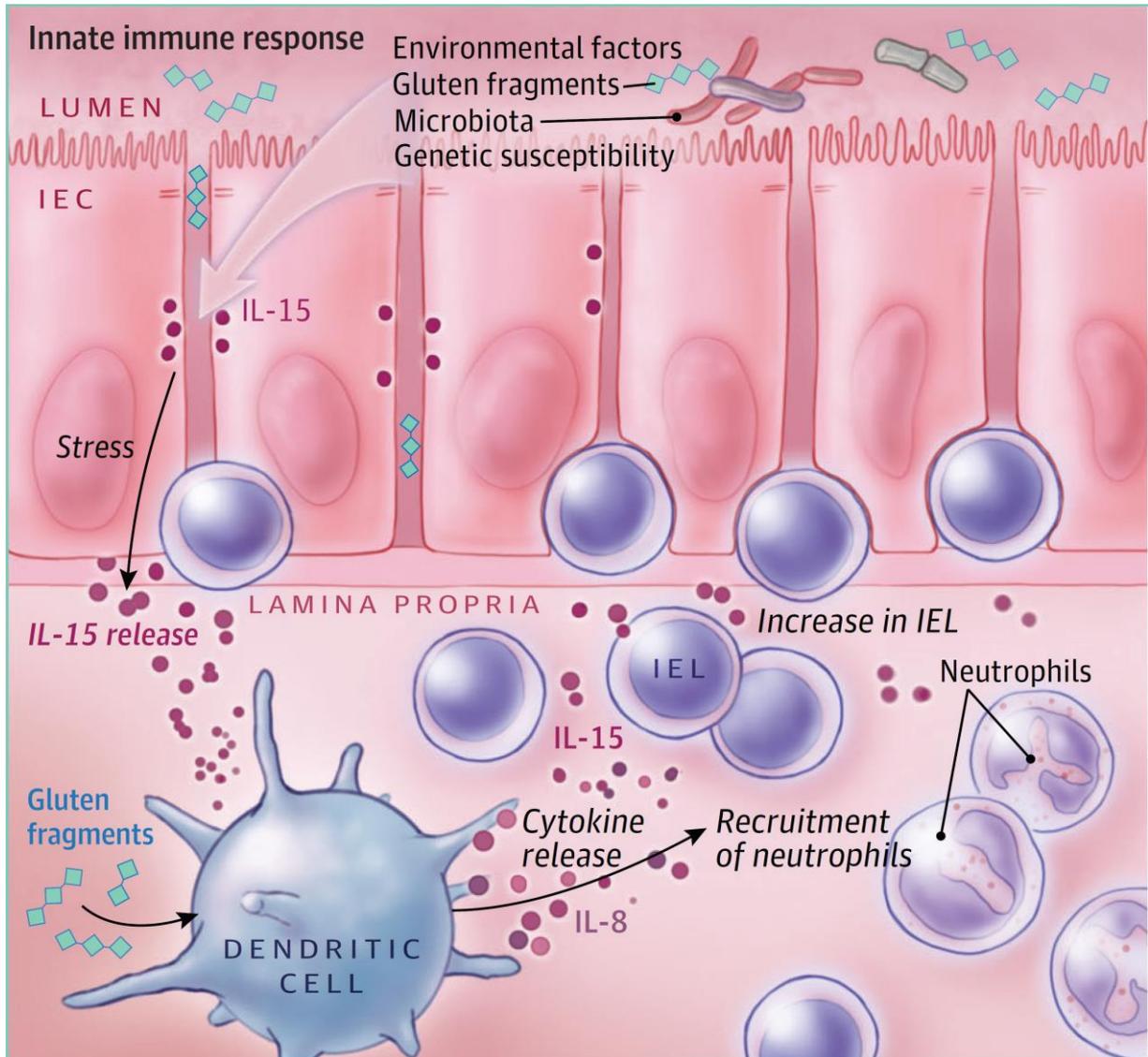


Figura 2 - Resposta imune inata à presença do glúten. Extraído de Leonard *et al* (2017).

A resposta imunológica da mucosa intestinal tem como importante fator o MHC. Os genes classe I e classe II do HLA estão localizados no cromossomo 6 (FASANO E CATASSI, 2001), e são responsáveis pela expressão das moléculas HLA, compreendidas em Classe I: A, B e C; e Classe II: DR, DQ e DP. As moléculas da Classe I têm como objetivo ligar-se a peptídeos derivados de proteínas endógenas, enquanto que as moléculas de Classe II ligam-se tanto a endógenas quanto a exógenas (SOLLID E THORSBY, 1993; MACKAY *et al.*, 2006), apresentando uma importante função na resposta imunológica adaptativa ao glúten.

Os peptídeos derivados do glúten que atravessam as barreiras entre o epitélio intestinal e a lâmina própria da mucosa apresentam uma grande quantidade de glutaminas, e por este motivo sofrem um processo de desaminação pela enzima Transglutaminase tecidual 2 (TG2),

resultando em resíduos de ácidos glutâmicos carregados negativamente (KAGNOFF, 2006; BALAKIREVA E ZAMYATNIN, 2016). Esses peptídeos grandes, com um espaçamento específico de prolina e ácido glutâmico, podem conter uma ou mais sequências que são capazes de se unir às moléculas HLA-DQ2 e DQ8 (KAGNOFF, 2006). As moléculas HLA-DQ2 e DQ8 apresentam os peptídeos derivados do glúten às células T auxiliares CD4⁺ glúten específicas, as quais liberam citocinas, como por exemplo, o interferon gama (INF- γ), que por sua vez promove a liberação de metaloproteinases e outros mediadores de dano tecidual, ocasionando atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas no intestino delgado (DI SABATINO E CORAZZA, 2009; BALAKIREVA E ZAMYATNIN, 2016) (Figura 3).

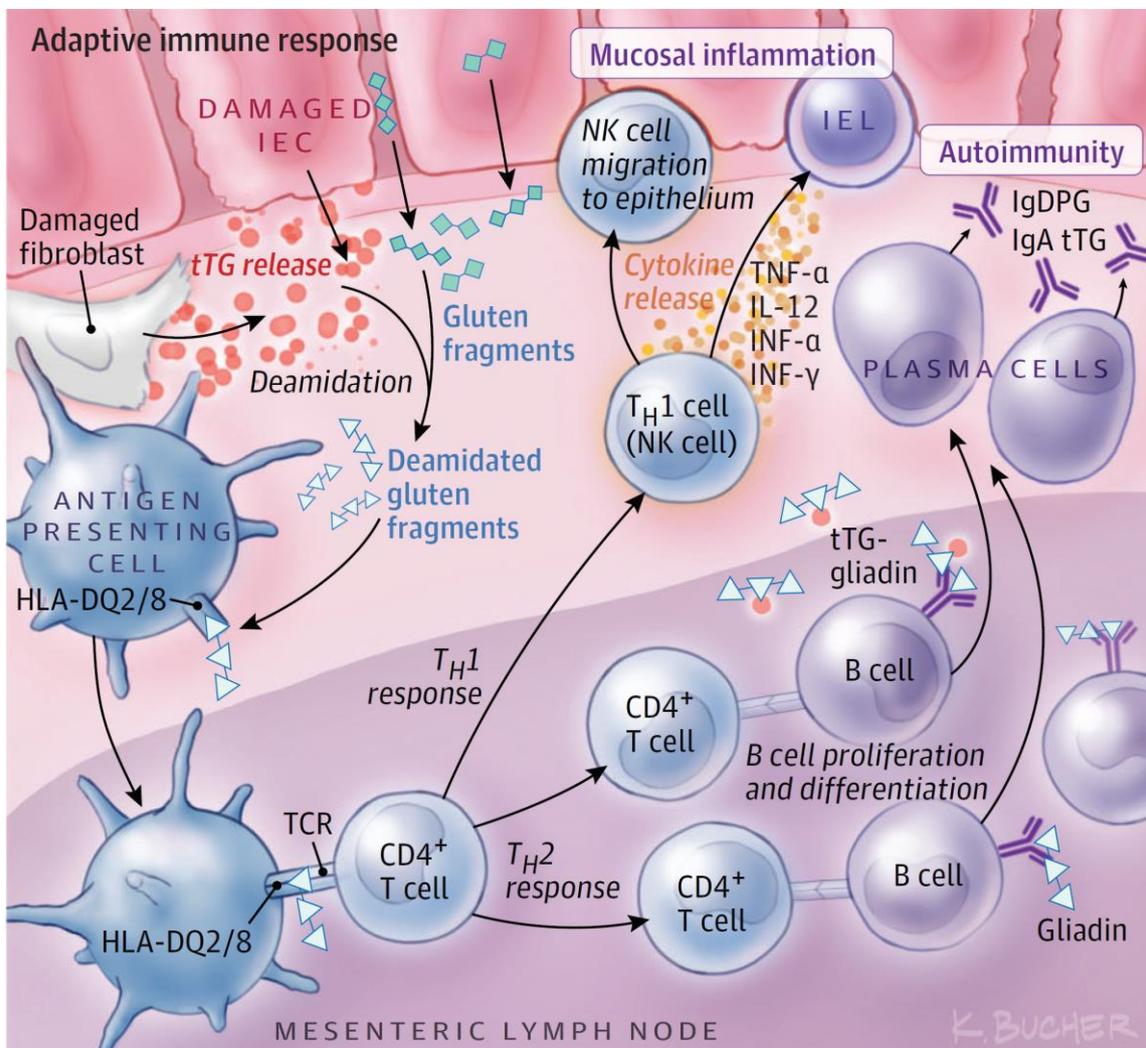


Figura 3 - Resposta imune adaptativa à presença do glúten. Extraído de Leonard *et al* (2017).

Ademais, durante a fase aguda da Doença Celíaca, essa série de eventos inflamatórios pode promover uma tolerância da barreira intestinal ao transporte transcelular de

macromoléculas de glúten, o qual ocorre através de uma expressão apical do receptor de transferrina CD71 (Figura 4).

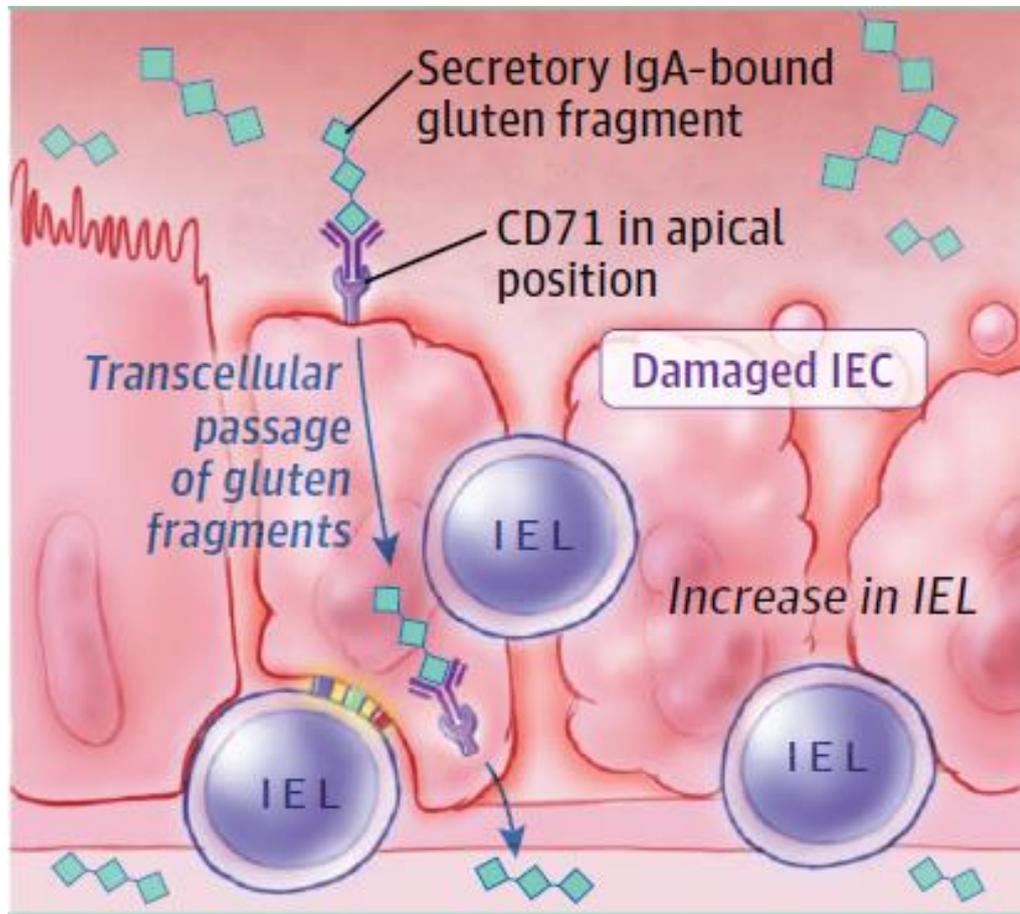


Figura 4 – Transporte transcelular de moléculas de glúten. Extraído de Leonard *et al* (2017).

1.1.3 Parâmetros antropomórficos e metabólicos em celíacos

Estudos envolvendo pacientes com Doença Celíaca constataram que estes indivíduos oxidam mais carboidratos como substrato energético, provavelmente pela absorção insuficiente de lipídios pela mucosa intestinal e pela alta ingestão de carboidratos (CAPRISTO *et al.*, 2000).

Devido à absorção insatisfatória de nutrientes (CATASSI *et al.*, 1994; SCHUPPAN *et al.*, 2009), celíacos com ou sem dieta isenta de glúten tendem a apresentar modulações em parâmetros antropométricos, como massa corporal, índice de massa corporal, gordura, massa livre de gordura, e densidade e conteúdo mineral ósseo (BARERA *et al.*, 2000; DUERKSEN E LESLIE, 2011; PASSANANTI *et al.*, 2012; BRAMBILLA *et al.*, 2013).

Apesar de muitos trabalhos demonstrarem que o tratamento através da dieta isenta de glúten promove um aumento da massa corporal (SMECUOL *et al.*, 1997; BARERA *et al.*, 2000; CAPRISTO *et al.*, 2009; DUERKSEN E LESLIE, 2011; BRAMBILLA *et al.*, 2013), celíacos com ou sem dieta isenta de glúten tendem a apresentar menores valores de massa corporal quando comparados a pessoas saudáveis (GONZALES *et al.*, 1995; REA, *et al.*, 1996; LORENZO *et al.*, 1999; BARDELLA *et al.*, 2000; BARERA *et al.*, 2000; CAPRISTO *et al.*, 2000; CARBONE, *et al.*, 2003; CAPRISTO *et al.*, 2005; BRAMBILLA *et al.*, 2013; VALENTE, 2013; KURPAA, *et al.*, 2014; SILVA, 2014).

O aumento de massa corporal em celíacos com dieta isenta de glúten parece estar relacionado ao aumento de gordura corporal (SMECUOL *et al.*, 1997; CAPRISTO *et al.*, 2000; 2005; 2009), entretanto, celíacos com e sem dieta isenta de glúten estão mais propensos a apresentar menores valores de massa magra e gordura corporal quando comparados a pessoas saudáveis (BODE *et al.*, 1991; GONZALES *et al.*, 1995; REA *et al.*, 1996; LORENZO *et al.*, 1999; SMECUOL *et al.*, 1997; BARDELLA *et al.*, 2000; CAPRISTO *et al.*, 2000; CARBONE *et al.*, 2003; CAPRISTO *et al.*, 2005; BARERA *et al.*, 2000; DUERKSEN E LESLIE, 2011).

Em relação ao índice de massa corporal, há indícios de uma maior prevalência, e probabilidade, de celíacos estarem na classificação de baixo peso quando comparados a pessoas saudáveis (KABBANI *et al.*, 2012; WEST *et al.*, 2013). Entretanto, os resultados da literatura em relação ao índice de massa corporal em celíacos são controversos, sendo que algumas publicações demonstraram diferenças significativas entre celíacos com e sem dieta isenta de glúten em relação a pessoas saudáveis (BODE *et al.*, 1991; LORENZO *et al.*, 1999; BARERA *et al.*, 2000; BRAMBILLA *et al.*, 2013), enquanto outros trabalhos não apresentaram a mesma relação (BARDELLA *et al.*, 1995; REA *et al.*, 1996; VALENTE, 2013; KURPAA *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2014; CHURRUCA *et al.*, 2015). Apesar disso, a dieta isenta de glúten se mostra relevante no aumento significativo do índice de massa corporal (SMECUOL *et al.*, 1997; CAPRISTO *et al.*, 2009; REILLY *et al.*, 2011; PASSANANTI *et al.*, 2012; BRAMBILLA *et al.*, 2013).

No que diz respeito à densidade mineral óssea e conteúdo mineral ósseo, foi constatada uma redução significativa destas variáveis em celíacos sem dieta isenta de glúten quando comparados a pessoas saudáveis (GONZALEZ *et al.*, 1995; MAUTALEN *et al.*, 1997; SMECUOL *et al.*, 1997; LORENZO *et al.*, 1999; BARDELLA *et al.*, 2000; CARBONE *et al.*, 2003; DICKEY E KEARNEY, 2006; BARERA *et al.*, 2000; DUERSKEN

E LESLIE *et al.*, 2011; PASSANANTI *et al.*, 2012; KURPAA *et al.*, 2014). Alguns trabalhos sugerem que a dieta isenta de glúten promove aumento significativo da densidade mineral óssea e do conteúdo mineral ósseo (MAUTALEN *et al.*, 1997; SMECUOL *et al.*, 1997; PASSANANTI *et al.*, 2012). Apesar de estudos indicarem que após um ano de dieta isenta de glúten celíacos podem apresentar valores de densidade e conteúdo mineral ósseo similares a pessoas saudáveis (CARBONE *et al.*, 2003; BARERA *et al.*, 2000; KURPPA, 2014), algumas outras publicações demonstram que celíacos com dieta isenta de glúten ainda apresentam menores valores em relação a pessoas saudáveis (BODE *et al.*, 1991; GONZALES *et al.*, 1995; MAUTALEN *et al.*, 1997; SMECUOL *et al.*, 1997; DUERKSEN E LESLIE *et al.*, 2011; PASSANANTI *et al.*, 2012; KURPAA *et al.*, 2014).

Celíacos sem dieta isenta de glúten apresentam níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) inferiores aos de indivíduos sem a patologia, uma vez que a APO-A1, principal apolipoproteína do HDL, tem sua produção reduzida (FLORÉN E ALM, 1988; MALANDRINO *et al.*, 2008; CAPRISTO *et al.*, 2009). Em um trabalho recente de Jamnik *et al* (2017) foram avaliados 2832 indivíduos, sendo que aqueles que apresentaram sorologia positiva para doença celíaca, 23 participantes, tiveram menores níveis de HDL e APO-AI, uma alta taxa de colesterol total em relação ao HDL e uma alta taxa de APO-B (uma apolipoproteína de LDL) em relação à APO-AI.

Além destes fatores, Doença Celíaca e Diabetes tipo I apresentaram correlações, sendo que uma inexplicada hipoglicemia, com redução de insulina, pode ser um preditivo para Doença Celíaca. Por outro lado, pacientes com as duas patologias que iniciam a dieta isenta de glúten apresentam uma aguda hiperglicemia e constante aumento de hemoglobina A1c, proveniente de uma recuperação intestinal e consequente melhora na absorção nutricional. (MOHN *et al*, 2001; PIETZAK, 2005; MALANDRINO *et al*, 2008).

Uma revisão sobre composição corporal em celíacos é apresentada no apêndice A, o artigo intitulado *Body composition in celiac disease patients* está em fase de submissão.

1.1.4 Doença celíaca e marcadores inflamatórios

O sistema imune inato do intestino delgado trabalha através de uma interação dinâmica entre citocinas, células apresentadoras de antígenos, microbiota, células epiteliais intestinais e linfócitos intraepiteliais (KIM *et al.*, 2015).

De forma clássica, o processo inflamatório tem entre seus marcadores a ação das citocinas, compreendidas em muitos estudos como um dos fatores implicados com o processo de doenças crônicas degenerativas e preditivo para a longevidade saudável (BRITO *et al*, 2011). As citocinas são um grupo diversificado de moléculas peptídicas, pequenas proteínas não estruturadas, que regulam as funções de células e tecidos de forma geral (DUNLOP E CAMPBELL, 2000). Em sua etimologia, Citocina, *Cytokine* em inglês, é uma palavra composta por cyto = célula + kinin = hormônios. Agindo similarmente a hormônios, compreendem uma série de importantes componentes – Interleucinas, interferons e quimiocinas – que tem por função comunicar e regular a resposta imunológica sistêmica do organismo (TAYAL E KALRA, 2008).

Dezoito citocinas recebem o nome de interleucinas (IL), outras permaneceram com a sua descrição biológica, como por exemplo, o fator de necrose tumoral alfa, em inglês *tumor necrosis factor* (TNF). As citocinas apresentam um importante papel no processo inflamatório, sendo divididas entre as que promovem claramente a inflamação, citocinas pró-inflamatórias, e as que suprimem as citocinas pró-inflamatórias, chamadas de citocinas anti-inflamatórias (DINARELLO, 2000).

Durante a fase aguda da inflamação ocorre uma série de respostas sistêmicas do organismo, entre elas a liberação das citocinas, das quais destacam-se o TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, o receptor antagonista da interleucina 1 (IL-1 α), e o receptor solúvel para o fator de necrose tumoral-alfa (sTNF-R) (HERMSDORFF E MONTEIRO, 2004; PETERSEN E PEDERSEN, 2005) e o aumento expressivo em mais de 1000 vezes na concentração plasmática da Proteína c-reativa (PCR) (AKIRA E KISHIMOTO, 1992).

As ações das citocinas seguem uma ordem específica de liberação em cascata: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-1 α , sTNF-R e IL-10 (Figura 5) (PETERSEN E PEDERSEN, 2005). A IL-1 α inibe os sinais de transdução de IL-1, e sTNF-R é o inibidor natural de TNF- α . Em uma situação de infecção aguda ou trauma, as citocinas e as citocinas inibidoras podem aumentar de 3 a 4 vezes, e diminuir após a recuperação. O processo de inflamação sistêmica crônica pode ser compreendido como um aumento de 2 a 3 vezes nas concentrações dessas citocinas (PEDERSEN, 2006).

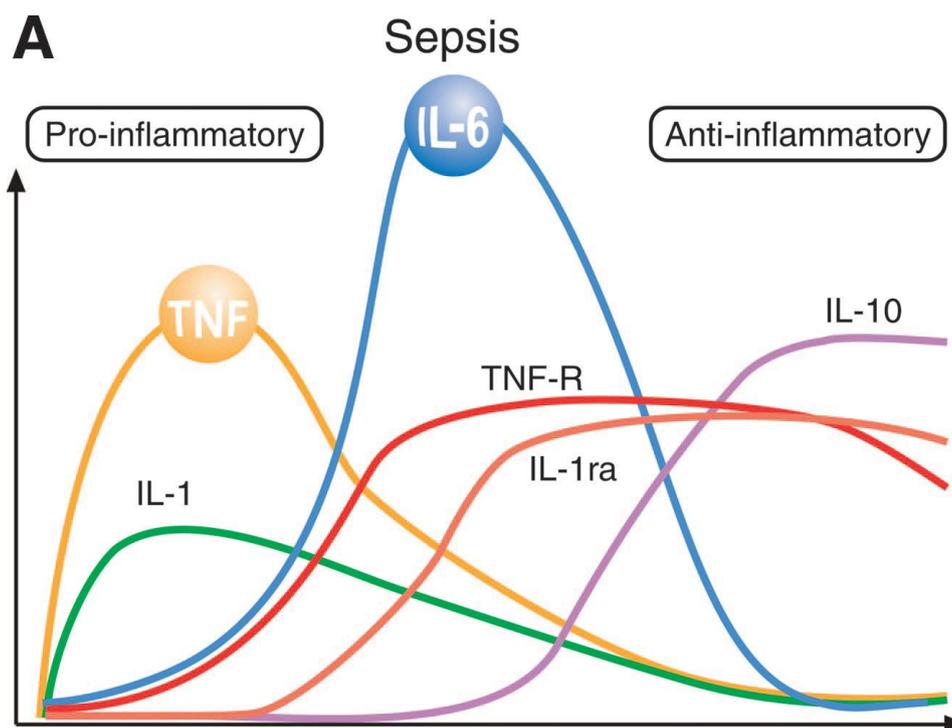


Figura 5 – Liberação de citocinas durante o processo inflamatório. Extraído de Petersen e Pedersen (2005).

Manavalan *et al* (2010) verificou níveis séricos de citocinas entre celíacos sem dieta isenta de glúten, celíacos com dieta isenta de glúten, e pessoas saudáveis, sendo que, para realização da pesquisa, dividiu as citocinas em 3 categorias, de acordo com a célula T auxiliar, do termo em inglês *T Helper 1* (TH1): IL-2 e interferon- γ (IFN- γ); *T Helper 2* (TH2): IL-4, IL-6 e IL-10; e de células apresentadoras de antígenos, em inglês *Antigen Presenting cells* (APC): IL-1a, IL-1 β , IL-8 e o TNF- α . Durante a pesquisa constatou que celíacos sem dieta isenta de glúten, comparados a pessoas saudáveis, apresentaram níveis significativamente mais altos de todas as citocinas das categorias TH1 e TH2, e das citocinas IL-8 e TNF- α da categoria APC, enquanto que as citocinas IL-1a e IL-1 β apresentaram aumento de baixa relevância estatística. Celíacos com dieta isenta de glúten apresentaram níveis significativamente mais altos de IFN- γ , IL-4, IL-6 e IL-8 em relação ao grupo controle, entretanto, quando comparados a celíacos sem dieta isenta de glúten, o valor de IL-8 foi significativamente menor, e os valores de IL-2 e IL-10 foram substancialmente maiores, enquanto IFN- γ , IL-4, IL-6 não apresentaram diferença relevante

Hofmann *et al* (2018) demonstrou que indivíduos celíacos, comparados a controles, têm uma maior expressão de IL-6, INF- γ , e IL-15, e uma menor expressão de IL-4, IL-10, e IL-12. O autor ainda indica uma possível correlação negativa da expressão da IL-6 em relação

a IL-10. Além disso, a partir da comparação entre plasma e a cultura de células, os autores constataram que a IL-17 pode ser um biomarcador para lesões, atuais ou futuras, no intestino de celíacos. Ademais, alguns estudos sugerem que polimorfismos de genes que alteram níveis de IL-6 podem estar relacionados à susceptibilidade da doença celíaca (GARROTE *et al*, 2005; WOOLEY *et al*, 2005).

O estudo de Tetzlaff *et al* (2017) encontrou concentrações de PCR superiores em celíacos recentemente diagnosticados quando comparados a indivíduos saudáveis ($4,21 \pm 6,47$ mg/L vs $0,98 \pm 1,13$, $P < 0,01$), independente da severidade da lesão duodenal ou classificações atípica ou clássica da doença.

Altas concentrações de citocinas têm sido relacionadas a doenças ou desordens que são frequentemente associadas à Doença Celíaca, como por exemplo tireoidite autoimune, hepatite, gastrite autoimune, osteopenia, e manifestações psiquiátricas, principalmente depressão (FASANO E CATASSI, 2001; PINNÖNEN, 2002).

1.1.5 O efeito anti-inflamatório do exercício físico

Estudos observacionais relacionam baixas concentrações de marcadores inflamatórios a indivíduos que apresentam maior frequência e intensidade na prática de atividades físicas (NICKLAS E BRINKLEY, 2009). Em linhas gerais o exercício físico se mostra um importante aliado contra a inflamação crônica, visto que as fibras musculares parecem produzir IL-6 através de uma via independente da de TNF- α (Figura 5), culminando em uma cadeia de produção de citocinas com capacidade anti-inflamatória (Figura 6) (PETERSEN E PEDERSEN, 2005).

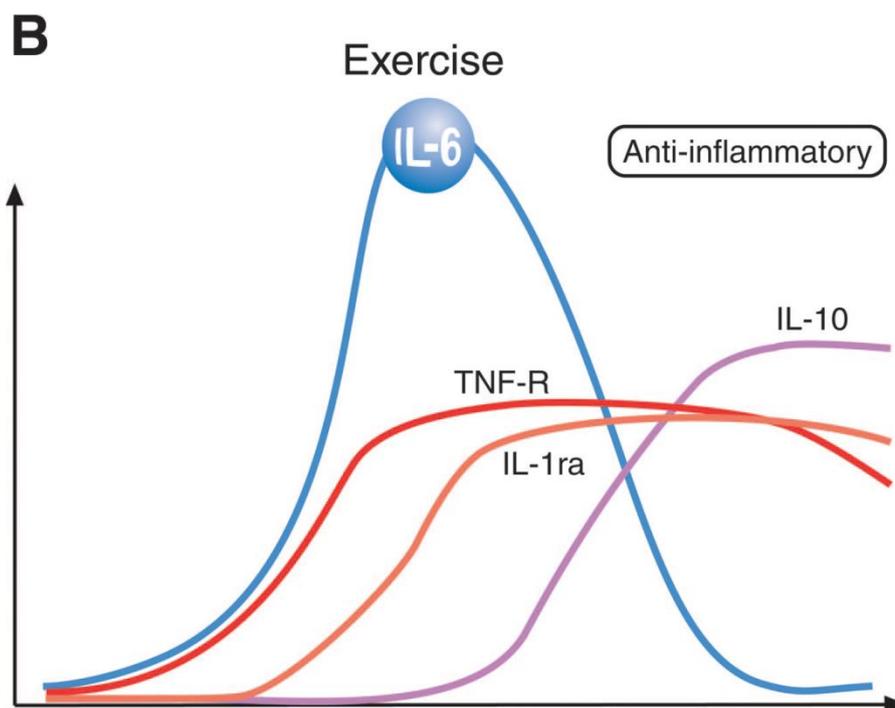


Figura 6 – Liberação de citocinas em resposta ao exercício. Extraído de Petersen e Pedersen (2005).

Entre os fatores que dão suporte a esta afirmação, sabe-se que em resposta ao exercício pode haver um aumento de até cem vezes na produção de IL-6 pelo músculo esquelético (BRITO *et al.*, 2011; GLEESON *et al.*, 2011). A IL-6 produzida pelo músculo possui grande capacidade anti-inflamatória, pois inibe a formação de citocinas pró-inflamatórias TNF- α (HERMSDORFF E MONTEIRO, 2004; PETERSEN E PEDERSEN, 2005;), IL-1, e estimulando a produção de IL-1 α e IL-10. A IL-10 apresenta função supressora na produção de IL-1 β , IL-1, TNF α , e IL-8 (PETERSEN E PEDERSEN, 2005). O exercício físico também contribui no processo anti-inflamatório reduzindo a gordura visceral, aumentando a liberação de cortisol e adrenalina e inibindo a presença de monócitos e macrófagos no tecido adiposo (GLEESON *et al.*, 2011).

Em uma amostra representativa da população americana, Ford (2002) verificou que a atividade física está inversamente associada com a concentração de PCR, sugerindo que a atividade física possa abrandar o processo inflamatório, entretanto, salienta que ainda não é claro como essa relação pode influenciar na atividade inflamatória específica associada com a doença cardiovascular ou outras doenças.

De forma geral, pesquisas que se propuseram a analisar indivíduos submetidos a atividades aeróbicas de longa duração demonstraram interessante modulação nos níveis de

citocinas. Moldoveanu e colaboradores (2011) submeteram indivíduos não treinados a um exercício aeróbico em bicicleta ergométrica por três horas, intensidade de 60-65% do $VO_{2máx}$, e constataram aumento na concentração plasmática de IL-1 β , IL-6, e TNF- α ao final, 2 horas (IL-6) e 24h (IL-1 β e TNF- α) após o exercício. Starkie e colaboradores (2000) em um protocolo similar, mas com intensidade de 75% do $VO_{2máx}$, verificaram aumento na expressão de IL-6 em 48 vezes e descreveram uma possível capacidade da IL-6 de ter mitigado a expressão de TNF- α . Uma análise sanguínea logo após uma prova de maratona demonstrou que imediatamente após o exercício a concentração de IL-6 aumentou 128 vezes, IL-10 27 vezes, IL-1ra 39 vezes, e após 1 hora do término IL-1B, TNF- α , sTNF-r1 e sTNF-r2 aumentaram 2.1, 2.3, 2.7 e 1.6-vezes, respectivamente (OSTROWSKI *et al.*, 1999). Em outro trabalho similar com maratonistas, Ostrowski e colaboradores (1998) perceberam que a concentração de IL-6 subiu a partir de 30 minutos do exercício, e seguiu aumentando até o final com um pico 25 vezes maior que o valor inicial, ficando mais alta que o valor inicial por até seis horas após o exercício. Nesta mesma realização não foram encontradas mudanças na concentração de TNF-a, receptor IL-1B, IL-15 e proteína macrófaga inflamatória (MIP-1B). Drenth e colaboradores (1995) avaliaram indivíduos treinados submetidos a uma corrida de 6 horas, e constataram que no fim do exercício a concentração de IL-1ra subiu de 188 pg/ml para 886 pg/ml; de IL-6 subiu de $18,5 \pm 4,2$ para $71,5 \pm 33,3$ pg/ml; e não foi constatado aumento de IL-1B e TNF- α . Em um trabalho recente, Nieman e colaboradores (2015) constataram que corrida prolongada com intensidade de 70% do $VO_{2máx}$, promove um aumento de IL-6, IL-8 e proteína quimioatraente de monócitos do tipo 1 (MCP-1) no músculo e no plasma sanguíneo, além de uma aumento na expressão de mRNA muscular.

Em um estudo com maratonistas treinados, Ostrowski e colaboradores (2000) demonstraram uma correlação negativa entre os níveis de IL-6 e o tempo de corrida, e uma correlação positiva entre a intensidade da corrida e os níveis de IL-6. Mendham e colaboradores (2010) submeteram indivíduos sedentários a 4 protocolos de exercícios, sendo: 1) Exercício aeróbico de baixa intensidade (30% da capacidade máxima); 2) Exercício aeróbico de intensidade moderada/vigorosa (50% da capacidade máxima); 3) Exercício de resistência de baixa intensidade em equipamentos de musculação; 4) exercício de resistência de intensidade moderada/vigorosa em equipamentos de musculação. Cada sessão teve duração de 40 minutos. Ao final da realização dos exercícios constataram que os protocolos de exercício moderado, aeróbico e resistido, induziram um aumento significativo de IL-6. Os autores concluíram que o tipo de exercício não influencia no aumento de IL-6, mas sim a

intensidade. Ullum e colaboradores (1994), com um teste em bicicleta ergométrica, intensidade de 75% $VO_{2máx}$, 60 minutos de duração, constataram que os níveis plasmáticos de IL-6 aumentaram significativamente durante o exercício e permaneceram elevados até 1 hora depois, e os níveis de IL-1a, IL-1B e TNF- α estiveram abaixo dos valores de detecção na maioria dos sujeitos. A concentração plasmática de IL-6 também aumentou significativamente em indivíduos submetidos a 60 minutos de exercício aeróbico em bicicleta ergométrica ou esteira, realizados em 4 oportunidades com intervalos de 1 semana (STARKIE *et al*, 2001). Ostrowski e colaboradores (1998) perceberam que até com menos tempo, a partir de 30 minutos de exercício, há um aumento na concentração plasmática de IL-6. Em relação à intensidade, Croisier e colaboradores (1999) não encontraram correlação entre o aumento da IL-6 e o dano no músculo causado por atividades extenuantes, assim como Sprenger e colaboradores (1992), que ao avaliar indivíduos treinados após uma corrida de 20 quilômetros com tempo médio de 110 minutos, verificaram que o aumento dos níveis de citocinas não foi acompanhado por um alto nível de Creatina Quinase, este compreendido enquanto um indicador de dano muscular.

Outros estudos objetivaram verificar a modulação crônica de citocinas em relação a programas de exercício físico com uma maior duração. Goldhammer e colaboradores (2005) encontraram significativa redução de PCR, IL-1 e IL-6, e significativo aumento de IL-10 em indivíduos com doenças coronarianas submetidos a 12 semanas de exercício aeróbico e calistênico, 3 sessões por semana com duração de 45 minutos cada, intensidade entre 70 e 80% da capacidade máxima aferida por teste prévio. Esse aumento na concentração de IL-10 é extremamente interessante, uma vez que esta apresenta importante função supressora na produção de IL-1 β , IL-1, TNF α , e IL-8 (PETERSEN E PEDERSEN, 2005). Kohut e colaboradores (2006) compararam programas de exercício aeróbico e flexibilidade, os dois com 10 meses de duração, e constataram que ambos promovem, de forma crônica, a redução no TNF- α , e que o exercício aeróbico promove uma maior redução de PCR, IL-18 e IL-6, resultado similar ao encontrado por Kadoglou e colaboradores (2007) ao submeter diabéticos a um programa de exercício aeróbico por um período de 12 semanas, 4 sessões por semana de 45 a 60 minutos, com intensidade de 50 a 85% do $VO_{2máx}$. Balducci *et al* (2010), em estudo longitudinal de 12 meses, avaliaram 82 indivíduos com diabetes tipo 2 submetidos a diferentes programas de exercício físico, e verificaram redução significativa na expressão das citocinas IL-1 β , IL-6, TNF α , e IFN- γ no grupo que realizou exercício físico aeróbico e resistido, e IL-6 no grupo que realizou somente exercício aeróbico. Adicionalmente, somente

no grupo de exercícios combinados houve um aumento significativo das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10. De forma geral, Balducci e colaboradores constataram em sua pesquisa que treinos de alta intensidade, especificamente programas de exercícios combinados, induzem uma melhora de marcadores biológicos relacionados ao processo de inflamação e resistência à insulina.

Pesquisas científicas que relacionem a associação da atividade física e o processo inflamatório na Doença Celíaca são incipientes. Passananti *et al* (2012) verificou o nível de atividade física em celíacas adultas antes e durante a dieta isenta de glúten, buscando estabelecer relações entre a prática regular do exercício, a dieta e a densidade mineral óssea e seus achados indicam que o nível de atividade física é baixo em mais da metade destas mulheres em dieta isenta de glúten, e que o nível de atividade física parece desempenhar um papel menor na determinação de mudanças na densidade mineral óssea quando comparado à dieta isenta de glúten, a qual tem efeito duplo na redução da inflamação e aumento na absorção de cálcio. A autora salienta que há a necessidade de mais estudos que possam estabelecer tais relações, e que pode haver a hipótese de que aumento da densidade mineral óssea poderia ser ainda maior do que o descrito se os médicos reforçassem a ingestão de cálcio e prática de atividades físicas como uma parte fundamental da terapia de doença celíaca entre jovens adultos durante a dieta isenta de glúten.

Neste contexto, a relação entre a prática regular de atividade física e o processo inflamatório na doença celíaca pode gerar frutos interessantes para celíacos, buscando cada vez mais aproximar a sua condição de vida da normalidade, e contribuir para impedir ou retardar o surgimento de doenças ou desordens oportunistas, devido a um quadro inflamatório recorrente.

1.1.6 O efeito anti-inflamatório do óleo de peixe

Alguns ácidos graxos são considerados vitais para o nosso organismo, sendo que mamíferos não podem sintetizá-los e sua obtenção está restrita à alimentação ou suplementação (TEITELBAUM E WALKER, 2001; ROSS, 2015), como por exemplo, os ácidos graxos poli-insaturados, do termo em inglês *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) (ROSS, 2015), que são divididos em duas classes, ômega- γ (ω -3) e ômega-6 (ω -6), de acordo com a localização da primeira insaturação a partir do grupo metil da cadeia de carbono

(TEITELBAUM E WALKER, 2001). O ômega-6 e o ômega-3 têm como precursores o ácido linoleico (LA, 18:2 ω -6) e o ácido α -linolénico (ALA: 18: 3 ω -3).

O ALA é abundante na natureza e é encontrado nas sementes da maioria das plantas e seus derivados, bem como sementes de linhaça e óleo de linhaça, nozes e óleo de noz, soja e óleo de soja, sementes de abóbora, e óleo de canola e azeite, exceto côco, cacau e palmeiras, por esse motivo, é o PUFA predominante na dieta ocidental (TEITELBAUM E WALKER, 2001). Muitas plantas marinhas realizam o alongamento da cadeia e a dessaturação adicional de ALA, o que resulta na síntese dos seus derivados, o ácido eicosapentaenóico, em inglês *eicosapentaenoic acid* (EPA) e o ácido docosaexaenóico, em inglês *docosahexaenoic acid* (DHA), sendo que através da cadeia alimentar há a transferência destes PUFA para os peixes, o que explica a abundância de EPA e DHA em alguns óleos de peixes marinhos (TEITELBAUM E WALKER, 2001; GEBAUER *et al*, 2006).

Estudos têm demonstrado que, se consumidos em proporções adequadas, os ácidos graxos ω -3 podem gerar efeitos anti-inflamatórios: Diminuem a concentração de ácido araquidônico nos fosfolipídios da membrana celular, diminuem o metabolismo do ácido araquidônico, e diminuem a indução de ciclo-oxigenase, lipo-oxigenase e proteína de ativação da lipo-oxigenase, fatores que promovem a redução da geração de eicosanoides derivados do ácido araquidônico (muitos destes com ações inflamatórias); Aumentam a disponibilidade de EPA e DHA nos fosfolipídios de membrana celular, o que aumenta a produção de eicosanoides derivados de EPA (Muitos destes com menor ação inflamatória do que os produzidos a partir do ácido araquidônico); Aumentam a geração de resolvinas derivados de EPA e DHA (com ações anti-inflamatórias) (Figura 7); Reduzem a geração de citocinas inflamatórias, TNF α , IL-1 β , IL-6, e IL-8; Diminuem a expressão de moléculas de adesão; Reduzem a quimiotaxia leucocitária; e diminuem a geração de espécies reativas de oxigênio. (CALDER, 2004, 2006). Um estudo de Ouellet e colaboradores (2008) evidenciou que uma dieta composta por proteínas do peixe, quando comparada a dietas proteínas de diferentes origens, diminui significativamente os níveis de PCR de indivíduos com resistência à insulina.

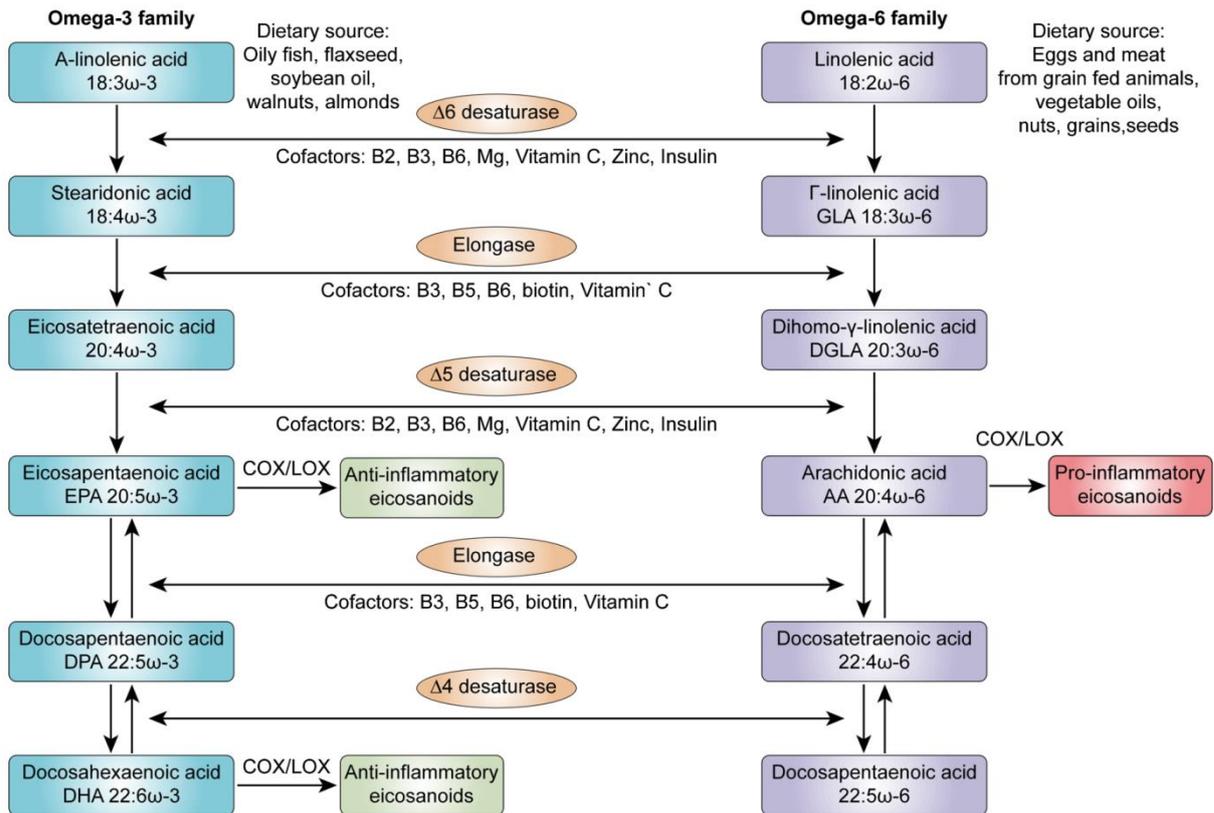


Figura 7 – Síntese de derivados dos ácidos graxos polinsaturados. Extraído de Tsoukalas *et al.*, 2018.

Gallai e colaboradores (1995) administraram uma suplementação com óleo de peixe em pacientes com esclerose múltipla por um período de seis meses, em que os participantes consumiam diariamente seis cápsulas de 1 grama de óleo de peixe, cada uma contendo aproximadamente 590 mg de EPA e 260 mg de DHA, e ao término da pesquisa constataram significativa redução nos níveis de IL-1 β e TNF- α , sendo que esta redução foi marcada entre o terceiro e o sexto mês de suplementação. Rasic-Milutinovici e colaboradores (2007) verificaram uma redução significativa de TNF- α , PCR e IL-6 ($p=0.01$, $p=0.001$, $p=0.001$ respectivamente) em pacientes em hemodiálise, com uma dosagem e período menores, 2,4 gramas por dia durante 2 meses (o trabalho não apresenta a concentração de EPA e DHA por cápsulas, indica apenas a proporção de 2:1). Trebble e colaboradores (2003) administram em homens adultos saudáveis três dosagens de óleo de peixe, sendo 1 grama de óleo de peixe por dia por um período de 4 semanas, 3 gramas por dia pelo segundo período de 4 semanas, e 6 gramas por dia pelo terceiro período de 4 semanas. A concentração total de EPA + DHA por cápsula era de aproximadamente 300 mg. A suplementação resultou em significativas reduções de TNF- α e IL-6 independente da dosagem. Andrade e colaboradores (2007)

suplementaram atletas profissionais de natação com 2,5 gramas de óleo de peixe dia, cada cápsula com aproximadamente 360 mg de EPA e 200 mg de DHA, por um período de 6 semanas, e constaram um aumento de IL-2 e uma significativa redução de TNF- α . Rodacki (2012) constatou que o TNF- α mostrou-se sensível à combinação de exercícios físicos associados à suplementação de 2 gramas de óleo de peixe, 192 mg de EPA e 122 mg de DHA, por um período de 2 meses.

Adicionalmente, os ácidos graxos ω -3 têm apresentado um importante papel na prevenção e modulação de doenças cardiovasculares, distúrbios autoimunes, doença de crohn, câncer da mama, cólon e próstata, hipertensão leve, e artrite reumatóide (CONNOR, 2000). Mozaffarian e Rimm (2006) em uma análise de trabalhos anteriores apresentam uma correlação entre dose dependência e tempo de consumo de porções de peixe, ou seus suplementos, em relação a diversas condições clínicas. Expresso na figura 8, o gráfico em questão traz no eixo y a potência do efeito dos ácidos graxos poli-insaturados EPA e DHA, e no eixo x a sua dosagem. Os eixos são utilizados para estabelecer uma correlação linear entre a resposta do consumo de porções ou óleos de peixe, efeitos clínicos associados a doenças cardiovasculares, e o tempo necessário de consumo para aquisição destes benefícios, podendo variar de semanas a anos. As condições avaliadas são antiarritmia, diminuição de triglicérides, diminuição da frequência cardíaca (FC), diminuição da pressão sanguínea, e antitrombose. Destaca-se que mesmo dosagens mínimas já apresentam resultados significativos, e que em alguns casos o potencial dos efeitos dos óleos de peixe aumenta na mesma proporção do seu consumo.

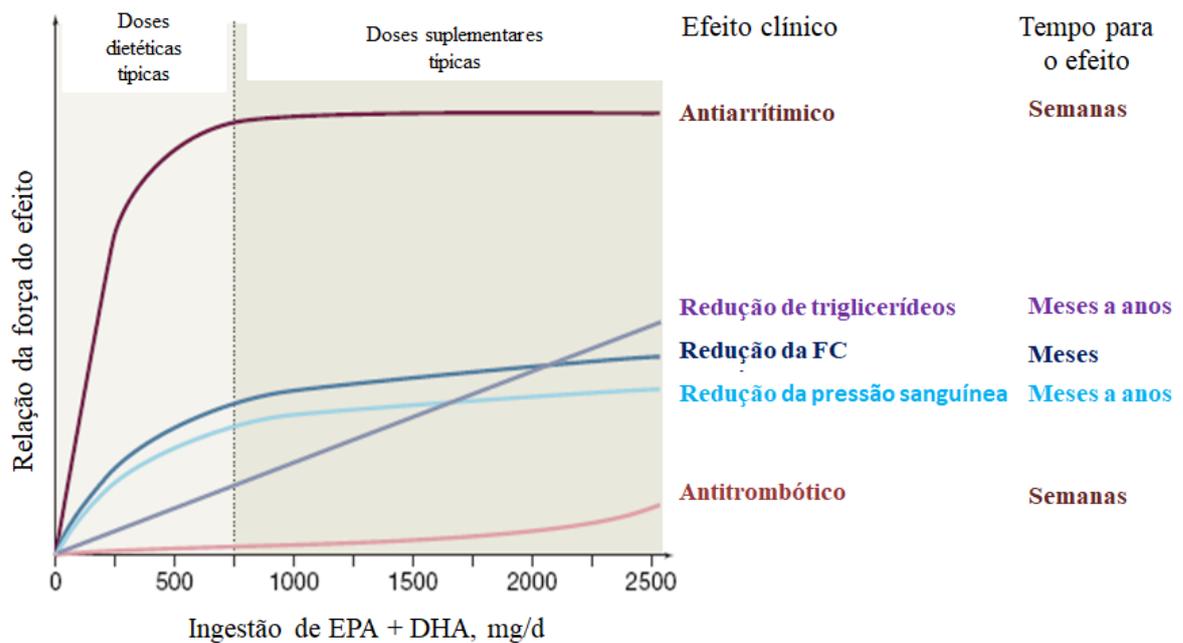


Figura 8 - Consumo de óleo de peixe e sua relação com a dosagem, tempo e impacto em condições clínicas. FC= Frequência cardíaca. Adaptado de Mozaffarian e Rimm, 2006.

De acordo com o estudo de Van Hess *et al* (2014), que avaliou 71 pacientes celíacos com dieta isenta de glúten e 31 pessoas saudáveis, celíacos apresentam ingestão similar de EPA e DHA durante a dieta. Além disso, a concentração sorológica de EPA é igual, e de DHA é significativamente superior em celíacos comparados ao controle, contrastando com trabalhos que sugeriam menores valores de ácidos graxos essenciais em celíacos devido aos distúrbios absorptivos (SIGUEL E LERMAN, 1996; CHAMBRIER *et al.*, 2002).

Tendo em vista que o peixe é uma fonte rica de EPA e HDA, coadjuvante no processo anti-inflamatório e no tratamento de diversas doenças, entre elas as autoimunes, a suplementação com óleo de peixe poderia ser um complemento à modulação de parâmetros da doença celíaca.

1.2 JUSTIFICATIVA

Pesquisas sugerem que, quando comparados a indivíduos saudáveis, celíacos com ou sem dieta isenta de glúten têm maiores níveis séricos de citocinas pró e anti-inflamatórias na circulação sanguínea, principalmente durante a fase aguda da doença (MANAVALAN *et al*, 2010), além disso, celíacos recentemente diagnosticados apresentam uma maior concentração de PCR quando comparados a indivíduos saudáveis (TETZLAFF *et al.*, 2017).

Em contrapartida, os ácidos graxos poli-insaturados, como o ácido linoleico (ALA) e seus derivados EPA e DHA, abundantes em óleos de peixe (GEBAUER *et al.*, 2006; GRAY *et al.*, 2012), tem potencial efeito anti-inflamatório, reduzindo, por exemplo, a geração de citocinas inflamatórias como TNF α , IL-1 β , e IL-8 (CALDER, 2004, 2006), sendo clinicamente relevante a compreensão da sua ação em pacientes celíacos.

É bem estabelecida na literatura a correlação do exercício físico com a ativação de vias anti-inflamatórias, principalmente através da liberação de citocinas anti-inflamatórias pelo músculo esquelético, acarretando supressão de citocinas pró-inflamatórias e estabelecendo a atividade física como um importante modulador de quadros inflamatórios crônicos (GLESSON *et al.*, 2011; PETERSEN E PEDERSEN, 2005; NICKLAS E BRINKLEY, 2009).

De maneira geral, quando associados exercício físico e suplementação com óleo de peixe, estes se mostram relevantes na modulação de marcadores inflamatórios como, por exemplo, na diminuição de TNF- α e IFN- γ (ANDRADE *et al.*, 2007; RODACKI 2012.), e aumento de IL-2, IL6 e IL10 (GRAY, 2012; RODACKI, 2012).

Neste sentido, torna-se cientificamente relevante analisar se um programa de exercício físico aeróbico associado à suplementação com óleo de peixe poderia modular parâmetros imunometabólicos e morfofisiológicos relacionados à doença celíaca, demonstrando um possível papel adjuvante destas intervenções no tratamento e na qualidade de vida dos portadores.

Os resultados deste trabalho poderão acrescentar conteúdos não somente às linhas de pesquisa que investigam a Doença Celíaca, mas também estudos de patologias que apresentam características inflamatórias similares, constituindo-se enquanto um material para pesquisadores que se dedicam à compreensão dos mecanismos de interação entre exercício físico, óleo de peixe, e parâmetros imunometabólicos.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os efeitos da suplementação com óleo de peixe e de sua associação ao exercício físico aeróbico sobre os parâmetros morfofisiológicos e imunometabólicos em celíacos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar celíacos em relação a parâmetros antropométricos, metabólicos e inflamatórios;
2. Analisar os efeitos da suplementação com óleo de peixe sobre parâmetros antropométricos, metabólicos e inflamatórios em celíacos;
3. Analisar os efeitos da suplementação com óleo de peixe associada ao exercício físico aeróbico sobre parâmetros antropométricos, metabólicos e inflamatórios em celíacos;
4. Investigar as possíveis correlações entre os parâmetros mensurados.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 AMOSTRA

A amostra desta pesquisa foi constituída por 19 indivíduos com diagnóstico de Doença Celíaca, com $38,67 \pm 41,19$ meses de dieta isenta de glúten, e 11 pessoas saudáveis. Os voluntários foram recrutados através de dois canais principais, as redes sociais, e a Associação de Celíacos de Foz do Iguaçu (ACELFOZ), entidade sem fins lucrativos com aproximadamente 270 associados, que desde 2002 tem por objetivo principal auxiliar os Celíacos e os seus familiares.

Os celíacos foram submetidos a 12 semanas de suplementação com óleo de peixe, associada ou não a exercício físico aeróbico, sendo avaliados em quatro etapas: Etapa 1: Antes da realização do protocolo; Etapa 2: Semana 4; Etapa 3: Semana 8; e Etapa 4: Após a realização do protocolo, ao término da semana 12.

Em todas as etapas foram mensurados: Parâmetros antropométricos, verificando massa corporal, estatura, índice de massa corporal, gordura corporal, massa livre de gordura, e relação da circunferência cintura quadril; Coleta de sangue para verificação de níveis plasmáticos de PCR; Questionário para verificação de aderência à dieta; e Teste de capacidade cardiorrespiratória. Em duas etapas, 1 e 4, foi mensurado o consumo calórico médio, e realizada coleta de sangue para verificação de perfil metabólico, através de índices de triglicerídeos, colesterol, HDL-C, LDL-C, e níveis plasmáticos da citocina IL-6.

Os voluntários foram distribuídos nos seguintes grupos experimentais: A) Grupo CEL - Todos os celíacos durante a etapa 1, com 19 indivíduos; B) Grupo CO - celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, com 11 indivíduos, sendo 10 do sexo feminino e 1 do sexo masculino; C) Grupo CEO - celíacos submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe, com 8 indivíduos, sendo 7 do sexo feminino e 1 do sexo masculino; e D) Grupo CTR – grupo controle composto por pessoas saudáveis, com 12 indivíduos, sendo 6 do sexo feminino e 6 do sexo masculino (Figura 9).

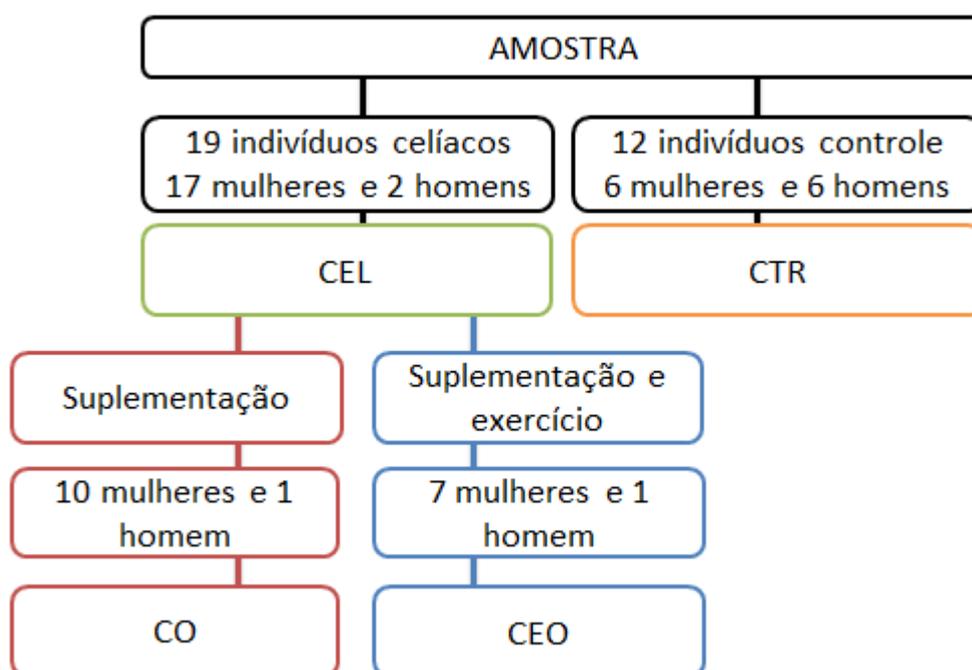


Figura 9 – Distribuição da amostra nos grupos experimentais.

Para melhor discernir entre os efeitos sinérgicos e isolados da atividade física e do óleo de peixe, o desenho ideal deveria contar com um grupo submetido ao protocolo de exercício físico isoladamente. Entretanto, a divulgação inicial revelou grande dificuldade para a prospecção de voluntários, com grande número declinando da participação na pesquisa, indicando o exercício físico e o tempo de duração do protocolo como justificativa. Tal condição impossibilitou a criação do referido grupo.

3.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Cada participante comprovou o diagnóstico através de laudo médico dos testes sorológicos ou genéticos, ou da biópsia intestinal, ou em caso de ausência documento físico

devido ao diagnóstico ser muito antigo, o participante teve de preencher um termo atestando que já recebeu o diagnóstico anteriormente (Anexo H), esse procedimento tornou desnecessária a realização de novos exames pelos pesquisadores.

Foram critérios de inclusão: Celíacos que estivessem realizando dieta isenta de glúten, celíacos e pessoas saudáveis que não tinham realizado atividades físicas regulares, ou suplementado com óleo de peixe nos 3 meses que antecederam o início da pesquisa. Doenças crônicas, consumo de drogas, cigarro, álcool e medicamentos que podiam alterar os biomarcadores analisados foram fatores de exclusão.

Todos os participantes responderam o Questionário de Prontidão para Atividade Física (PAR-Q) (THOMAS *et al.*, 1992; CARVALHO *et al.*, 1996) a fim de verificar quaisquer impedimentos à prática dos exercícios físicos, sendo que apenas um destes impedimentos era suficiente para a exclusão do participante. Os constituintes da pesquisa também responderam a forma longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (MATSUDO, 2001; CRAIG *et al.*, 2003; IPAQ, 2005) para mensuração do nível de atividade física de cada um dos indivíduos, sendo que indivíduos que apresentaram classificação superior à categoria baixo foram excluídos da pesquisa.

3.1.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Os interessados em constituir a pesquisa preencheram um Termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo A), em que constam todas as informações pertinentes ao projeto.

3.2 COMITÊ DE ÉTICA

O projeto desta dissertação foi encaminhado à Plataforma Brasil, sendo submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Assis Gurgacz (CEP-FAG), e recebeu aprovação de acordo com o termo consubstanciado número 2.315.783 de 05 de outubro de 2017, conforme anexo B.

3.3 PROTOCOLOS

3.3.1 Programa de exercício físico aeróbico

O programa de exercício físico aeróbico teve duração de 12 semanas, três sessões por semana, cada sessão composta por 60 minutos de duração, compreendendo 10 minutos de aquecimento, 35 minutos de exercício aeróbico com intensidade de 60 a 70% da frequência cardíaca máxima, estimada através da fórmula proposta por Karvonen (*et al*, 1957), e 15 minutos de alongamento. O exercício foi ministrado em um local público aberto, com acompanhamento de um profissional de Educação Física devidamente credenciado ao órgão fiscalizador. Nas duas semanas iniciais, a fim de evitar lesões, os indivíduos foram submetidos a uma intensidade de 50 a 60% da frequência cardíaca máxima. Para mensuração da intensidade durante o exercício foram utilizados frequencímetros digitais Oregon® modelo Hr102 e a Escala de percepção de Borg (BORG, 2000) que será descrita abaixo.

3.3.1.1 Teste aeróbico de corrida de vai-e-vem de 20 metros

Antes do início e ao término das semanas 4, 8 e 12, foi realizada uma avaliação da capacidade aeróbica dos participantes, expressa em $VO_{2máx}$, através do teste aeróbico de corrida de vai-e-vem de 20 metros proposto por Léger *et al* (1988).

O teste consiste em uma corrida no espaço linear de 20 metros delimitados por 2 linhas paralelas, com o ritmo da corrida definido por uma gravação que emite um sinal sonoro de “bip”. A cada sinal o participante deve se deslocar entre as linhas sem que outro sinal seja emitido. O teste é dividido em estágios, sendo que à medida que os estágios vão aumentando os intervalos entre os sinais diminuem, forçando o participante a alterar o ritmo da corrida. A duração do teste depende da condição do avaliado, sendo que quando este não conseguir manter o ritmo imposto pela gravação o teste será encerrado. O resultado será expresso a partir do estágio em que o participante concluiu o teste (DUARTE E DUARTE, 2001). Os valores de $VO_{2máx}$ foram utilizados para analisar a evolução cardiorrespiratória dos indivíduos durante o protocolo de exercícios físicos da pesquisa.

3.3.1.2 Escala de percepção de Borg

Método indireto de mensuração do esforço do indivíduo durante a prática de atividades físicas. Durante a prática de exercícios físicos os indivíduos foram questionados a respeito do esforço que estavam realizando, devendo classificá-lo em uma escala numérica análoga conforme a Figura 10 (BORG, 2000).

6 Sem nenhum esforço
7
Extremamente leve
8
9 Muito leve
10
11 Leve
12
13 Um pouco intenso
14
15 Intenso (pesado)
16
17 Muito intenso
18
19 Extremamente intenso
20 Máximo esforço

Figura 10 - Escala de percepção de esforço de Borg. Extraído de Borg, 2000.

3.3.1.3 Questionário de prontidão para a atividade física (PAR-Q)

O PAR-Q (sigla de *Physical Activity Readiness Questionnaire*, ou Questionário de Prontidão para Atividade Física) tem sido utilizado como um interessante instrumento para predizer se indivíduos que pretendem praticar exercícios físicos necessitam de uma avaliação médica mais completa. São 7 questões que visam identificar possíveis fatores que possam culminar em um risco durante a prática do exercício físico (THOMAS *et al.*, 1992; CARVALHO *et al.*, 1996).

Todos os constituintes da pesquisa foram submetidos ao PAR-Q, sendo que nenhum apresentou impedimentos. A versão traduzida do PAR-Q (CARVALHO *et al.*, 1996) pode ser verificada no anexo E deste trabalho.

3.3.1.4 Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)

O Questionário Mundial de Atividade Física, Anexo F, e sua categorização foram extraídos dos trabalhos de MATSUDO (*et al*, 2001) e do *Guidelines for Data Processing and Analysis of International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-Short and long forms* (IPAQ, 2005).

Os indivíduos foram classificados em três categorias de nível de atividade física: Categoria 1 Baixo, Categoria 2 Moderado e Categoria 3 Alto, tendo como parâmetro o equivalente metabólico MET (Múltiplo da taxa metabólica basal). Categoria 1 Baixo: Nível de atividade física mais baixo. Aqueles indivíduos que não atingiram os critérios das Categorias 2 ou 3 são considerados como baixo nível de atividade física; Categoria 2 Moderado: Para ser classificado nesta categoria deverão ser seguidos os seguintes critérios: a) 3 ou mais dias de atividades vigorosas com pelo menos 20 minutos por dia, ou b) 5 ou mais dias de atividades moderadas e/ou caminhada por pelo menos 30 minutos por dia, ou c) 5 ou mais dias de qualquer combinação de caminhada, atividade moderada ou vigorosa atingindo um mínimo total de 600 MET-minutos/semana; Categoria 3 Alto: Os dois critérios para essa classificação são: Atividades vigorosas em pelo menos 3 dias atingindo um mínimo total de 1500 MET-minutos/semana, ou b) 7 ou mais dias de qualquer combinação de caminhada, atividade moderada ou vigorosa, atingindo um mínimo total de pelo menos 3000 MET-minutos/semana.

Valores de referência para MET de cada atividade foram derivados das publicações de Craig *et al* (2003) e Ainsworth *et al* (2000), conforme descrito no *Guidelines for Data Processing and Analysis of International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-Short and long forms* (IPAQ, 2005), o qual também apresenta as fórmulas para cálculo de MET-minutos/semana:

MET Caminhada-minutos/semana = 3.3 * minutos de caminhada * dias de caminhada

MET Moderado-minutos/semana = 4.0 * minutos de atividade moderada * dias de atividades moderadas

MET Vigoroso-minutos/semana = 8.0 * minutos de atividade vigorosa * dias de atividades vigorosas

MET Total de atividade física-minutos/semana = Soma da caminhada + Moderado + Vigoroso MET-minutos/semana.

Os resultados foram utilizados enquanto critério de exclusão, somente os indivíduos que apresentaram nível de atividade física baixo participaram do presente estudo.

3.3.2 Suplementação com óleo de peixe

Cada participante foi suplementado com 2g/dia de óleo de peixe, através da ingestão de duas cápsulas de 1000 mg da marca CATALENT, lote 1000012521, com resultados do certificado de análise expressos na Tabela 1. Cada cápsula de 1000 mg tinha uma concentração de 210 mg de EPA e 115 mg de DHA, totalizando uma ingestão de 420 mg de EPA e 230 mg de DHA por dia. As cápsulas foram ingeridas em dois períodos diferentes do dia, preferencialmente antes das refeições.

Tabela 1 – Análise das cápsulas de óleo de peixe CATALENT (1000 mg)

Teste	Especificação	Resultado
Aspecto físico	Cápsula mole	
Cor	Incolor	De acordo
Formato	Oblonga	
Aspecto do conteúdo	Líquido oleoso	
Cor	Amarelo	De acordo
Odor	Característico	
Peso médio de enchimento	950 – 1050 mg/cap	978 mg/cap
Desvio padrão relativo	Máx. 6,0%	0,3%
Tempo de ruptura	Máx. 15'	01'45''
Teor de ácidos graxos		
Polinsaturados tipo ômega 3		
Ácido Docosahexaenóico	Min. 11,4%	11,5%
Ácido Eicosapentaenoico	Min. 17,1%	21,0%

3.3.3 Consumo calórico médio

O consumo calórico foi acompanhado nas etapas 1 e 4. Para predição do consumo calórico médio (CAL), proteínas (PTN), carboidratos (CHO) e lipídios (LIP) foi utilizado um recordatório alimentar, ferramenta que investiga em forma de registro diário todos os

alimentos e suas quantidades consumidos pelo indivíduo em um período de 3 a 4 dias (THOMPSON E BYERS, 1994), sendo no mínimo dois dias alternados e um dia do final de semana (WILLETT, 1998). Após essa compilação as quantidades registradas foram submetidas a uma comparação com valores de referência da Tabela brasileira de composição de alimentos (UNICAMP, 2011) e da Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras (PINHEIRO *et al.*, 2004). Nesse contexto utilizamos um modelo de três dias da semana, segunda-feira, sexta-feira, e domingo, conforme anexo G.

3.3.4 Parâmetros antropométricos

Os parâmetros antropométricos foram avaliados através da verificação da estatura por estadiômetro de parede fixo com escala em centímetros; Massa corporal total através de balança digital com escala de 100 gramas; Índice de massa corporal aferido pelo cálculo da massa corporal total dividida pela estatura elevada ao quadrado, submetendo o resultado aos valores de referência e classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998); Gordura corporal e massa livre de gordura através da mensuração de dobras cutâneas com adipômetro, seguindo o protocolo de três dobras proposto por Jackson e Pollock (1978) para pessoas com mais de 18 anos, e o protocolo de quatro dobras proposto por Duerenberg *et al* (1991) para pessoas com menos de 18 anos; Relação da circunferência cintura quadril foi verificada através da mensuração das circunferências da cintura e do quadril com fita métrica, e o índice foi expresso através da divisão do resultado da circunferência da cintura pelo resultado da cintura do quadril, sendo o resultado classificado de acordo com os valores de referência da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998).

3.3.5 Coleta de amostras de sangue

As amostras de sangue foram coletadas por profissional especializado e devidamente habilitado na área de Enfermagem ou Biomedicina, através da técnica de tubo a vácuo (*Vacuum Turner*), utilizando tubos com ácido etilenodiamino tetra-acético (*EDTA*) como anticoagulante. Para a coleta de sangue os participantes da pesquisa se dirigiram ao laboratório às 07:00 horas, realizaram jejum noturno de no mínimo 8 e no máximo 12 horas, e não realizaram exercícios físicos nas 24 horas anteriores à coleta. Os participantes foram divididos em grupos de 10 pessoas em diferentes dias, a fim de evitar que o tempo ideal de

jejum fosse ultrapassado e pudesse haver comprometimento das amostras. Após a coleta, cada amostra de sangue recebeu uma identificação numérica relativa ao participante, seu grupo, e a etapa de mensuração. As amostras foram centrifugadas e o plasma foi armazenado a -80°C . Todas as coletas e o armazenamento das amostras foram realizados no Laboratório de Fisiologia e Biologia do Desenvolvimento da UNILA. Depois de congeladas as amostras foram transportadas para o Laboratório de análises clínicas do Hospital Ministro Costa Cavalcanti, onde foram realizadas as análises do perfil metabólico e perfil inflamatório.

3.3.6 Perfil metabólico

3.3.6.1 TAG - Triacilglicerolemia

A triacilglicerolemia foi determinada por método enzimático colorimétrico, conforme o sistema comercial *Trygliceride Beckman Coulter*. As amostras foram preparadas seguindo-se as instruções do fabricante. As análises foram alocadas em racks próprias do equipamento AU-480 Beckman Coulter, e a concentração de triacilgliceróis calculada em mg/dL.

3.3.6.2 Colesterolemia

A colesterolemia foi determinada por método enzimático colorimétrico, conforme sistema comercial *Cholesterol Beckman Coulter*. As amostras foram preparadas segundo as instruções do fabricante. As análises foram alocadas em racks próprias do equipamento AU-480 Beckman Coulter, e a concentração de colesterol calculada em mg/dL.

3.3.6.3 Frações de colesterol: HDL-C e LDL-C

Para determinação do Colesterol HDL-C foi utilizado o sistema comercial enzimático colorimétrico *HDL Cholesterol Beckman Coulter*. As análises foram alocadas em racks próprias do equipamento AU-480 Beckman Coulter. A determinação do Colesterol LDL-C foi realizada pela diferença entre o resultado de Colesterolemia e HDL-C. A concentração das variáveis foi calculada em mg/dL.

3.3.7 Marcadores inflamatórios

As análises de PCR foram realizadas por imunoturbidimetria ultrasensível, através de aparelho Beckmancoulter, utilizando reagente CRPH Beckmancoulter, com a concentração calculada em mg/L e sensibilidade analítica de 0,06 mg/L. As análises de IL-6 foram realizadas por eletroquioluminescência, através do aparelho Roche, utilizando reagente elecsys IL-6, com a concentração calculada em pg/mL e sensibilidade analítica de 1,5 pg/ml.

3.3.8 Comprometimento com a dieta isenta de glúten

O Consumo de alimentos com glúten por indivíduos celíacos desencadeia a inflamação crônica, lesão e consequente atrofia nas vilosidades da mucosa do intestino delgado (SOLLID, 2002), ocasionando uma absorção insatisfatória de nutrientes, podendo resultar em alterações metabólicas e alterações nos parâmetros antropométricos (CATASSI *et al*, 1994; GONZALES, *et al*, 1995; KEMPPAINEN *et al*, 1999; CAPRISTO, *et al*, 2000; CARBONE, *et al*, 2003; PASSANANTI *et al*, 2012). Desta forma, consideramos necessário que os indivíduos constituintes da pesquisa estivessem realizando a dieta isenta de glúten, o que garantiu uma maior fidedignidade dos dados que foram coletados em relação ao perfil metabólico e inflamatório. A adesão à dieta isenta de glúten foi verificada pelo questionário CDAT apresentado a seguir.

3.3.8.1 Questionário CDAT

O *Celiac Dietary Adherence Test* (CDAT) (LEFFLER *et al.*, 2009) é um questionário validado a partir de testes sorológicos e avaliação dietética padrão, que apresenta uma precisão de 88% na predição de aderência à dieta sem glúten. O questionário é composto por apenas 7 questões que são respondidas através de uma escala de 5 pontos, sendo que sempre a primeira alternativa vale 1 ponto, a segunda 2 pontos, a terceira 3 pontos, a quarta 4 pontos, e a quinta 5 pontos. Desta forma os indivíduos podem apresentar uma pontuação combinada entre 7 (1 ponto em cada questão) e 35 (5 pontos em cada questão), menores pontuações correspondem a uma boa aderência, enquanto altas pontuações denotam baixa ou inexistente aderência. No estudo que originou este questionário, participantes que obtiveram até 13 pontos apresentaram uma excelente aderência à dieta sem glúten, enquanto indivíduos que

obtiveram pontuação superior a 17 pontos apresentaram uma pobre aderência. O CDAT traduzido pode ser verificado no anexo C, e sua versão original no anexo D.

3.3.9 Orçamento Financeiro

Os custos para realização desta pesquisa foram cobertos por financiamento próprio e recursos da UNILA.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a finalização da intervenção, e consequente compilação dos dados, os mesmos foram submetidos a um tratamento estatístico. As análises estatísticas e gráficos foram gerados através do pacote estatístico GRAPH PAD PRISM, versão 6.0. Inicialmente foram eliminados os *outliers* de cada variável, e foi verificada a distribuição dos dados em cada uma das variáveis analisadas. As comparações entre três grupos de variáveis com distribuição normal foram testadas a partir do Anova, com pós-teste de Tukey, enquanto as variáveis que não tinham distribuição normal foram testadas a partir do Kruskal-Wallis, com pós-teste de Dunn. As comparações entre dois grupos foram realizadas a partir do Teste T para amostras com distribuição normal e Mann-Whitney para amostras que não tinham distribuição normal. As comparações intra grupos de variáveis com distribuição normal foram realizadas a partir do Teste T pareado, enquanto as variáveis que não tinham distribuição normal foram testadas a partir do Wilcoxon. As análises de correlação foram realizadas de acordo com a distribuição dos dados das variáveis, sendo utilizado o teste de Pearson para distribuição normal, e o teste de Spearman para variáveis que não apresentavam distribuição normal. Foram considerados intervalos de confiança de 95% ($P = < 0,05$) para determinação da significância.

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISE TRANSVERSAL

Para a intervenção os celíacos foram divididos em grupos de acordo com o protocolo a que foram submetidos: Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe (CO) e celíacos submetidos ao exercício físico e suplementação com óleo de peixe (CEO).

Entretanto, antes do início do protocolo experimental, procedemos uma análise estatística transversal considerando um grupo com todos os celíacos juntos (CEL) *versus* o grupo controle de pessoas saudáveis (CTR).

4.1.1 Idade, parâmetros antropométricos e tempo de dieta isenta de glúten

A análise dos dados idade, parâmetros antropométricos e tempo de dieta isenta de glúten da etapa 1, entre CEL e CTR está expressa na tabela 2. Não houve diferenças significativas nas variáveis idade ($P= 0,0904$), massa corporal (MC) ($P= 0,1174$), índice de massa corporal (IMC) ($P= 0,8339$) e percentual de gordura (G%) ($P= 0,052$). Houve diferenças significativas nas variáveis estatura (EST) ($P= 0,0003$) e massa livre de gordura (MLG) ($P= 0,0009$). Em relação ao IMC, o grupo CEL comparado ao CTR apresentou maior proporção de indivíduos na classificação obesidade severa (10,53% *vs* 0%) e peso normal (42,10% *vs* 25%), e menor proporção nas classificações de sobrepeso (31,58 *vs* 50%) e obesidade (15,79 *vs* 25%).

Tabela 2 – Idade, parâmetros antropométricos e tempo de dieta isenta de glúten de celíacos e pessoas saudáveis – Comparação transversal

ETAPA	1	
GRUPO	CTR	CEL
N	12	19
DIETA (meses)	-	38,67 ± 41,19
IDADE (anos)	31,92 ± 4,9	37,26 ± 9,75
EST (m)	1,71 ± 0,07 ¹	1,612 ± 0,04 ¹
MC (kg)	78,3 ± 14,3	71,07 ± 17,5
IMC média (kg/m ²)	26,6 ± 3,5	26,72 ± 5,2
IMC Peso normal (%)	25	42,10
IMC Sobrepeso (%)	50	31,58
IMC Obesidade (%)	25	15,79
IMC Obesidade severa (%)	0	10,53
%G	25,5 ± 7,1	31,21 ± 8,2
MLG (kg)	58,3 ± 12,5 ²	45,78 ± 5,712 ²
RCQ Baixo (%)	41,66	21,05
RCQ Moderado (%)	50	42,10
RCQ Alto (%)	8,34	26,32
RCQ Muito alto (%)	0	10,53

^{1,2} Símbolos numéricos iguais indicam diferença significativa entre si: ¹ Teste T, P= 0,0003, ² Teste T, P= 0,0009.

CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, n= 12; e CEL – Celíacos antes de serem submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe, n= 19. DIETA (t) – Tempo de dieta isenta de glúten expressa em meses; IDADE (a) em anos; EST (m) – Estatura em metros; MC (kg) – Massa corporal em quilogramas; IMC (kg/est m²) – Índice de massa corporal pela razão entre massa corporal em quilogramas e estatura ao quadrado; %G – Percentual de gordura; MLG – Massa livre de gordura em quilogramas; RCQ – Relação cintura quadril pela razão entre as duas variáveis. Os participantes foram distribuídos em categorias de IMC e RCQ, sendo que esta distribuição está expressa em percentual.

4.1.2 Perfil metabólico

Os grupos CEL e CTR tiveram resultados de triglicerídeos (TAG), colesterol (COL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL), avaliados na etapa 1 (Tabela 3), sendo que não foram observadas diferenças significativas.

Os resultados do perfil metabólico também foram categorizados a partir de valores da *American Heart Association* (AHA) (GRUNDY *et al.*, 2018) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (MAGALHÃES, 2017). Na variável TAG, apenas 16,7% do CTR e 16,7% do CEL estavam acima dos valores de referência da AHA e SBC (< 150 mg/dL). Na variável COL, 41,6% do CTR e 37,5% de CEL estavam acima dos valores de referência da SBC (< 190 mg/dL), e 66,5 do CTR e 52,5% do CEL acima dos valores de referência da AHA (< 150 mg/dL). Na variável HDL, 83,4% do CTR e 87,5% do CEL estavam de acordo com os valores de referência da SBC (> 40 mg/dL em homens e > 50 mg/dL em mulheres) e 50% do CTR e CEL de acordo com os valores da AHA (≥ 50 mg/dl). Na variável LDL, CTR apresentou uma maior distribuição na faixa > 130 mg/dL, 50%, e na faixa entre 70 e 100 mg/dL, 33,4%, enquanto CEL apresentou uma maior distribuição na faixa entre 100 e 130 mg/dL, 43,75%, e na faixa > 130 mg/dL, 37,75% (Tabela 3).

Tabela 3 – Perfil metabólico do sangue de celíacos e pessoas saudáveis – Comparação transversal

ETAPA 1		
	GRUPO	
	CTR	CEL
TAG	94,9 ± 43,7	101,3 ± 41,88
TAG < 150mg/dL (%)	83,3	86,7
TAG > 150 mg/dL (%)	16,7	13,3
COL	176,9 ± 45,4	173,8 ± 37,64
COL < 150 mg/dL (%)	33,4	37,5
COL 150 a 190 mg/dL (%)	25	25
COL > 190 mg/dL (%)	41,6	37,5
HDL	50,1 ± 11,3	53,56 ± 12,98
HDL < 40 mg/dL (%)	16,6	12,5
HDL 40 a 49 mg/dL (%)	33,4	37,5
HDL ≥ 50 mg/dL (%)	50	50
LDL	126,8 ± 47,8	120,3 ± 36,5
LDL > 130 mg/dL (%)	50	37,75
LDL 100 a 130 mg/dL (%)	8,3	43,75
LDL 70 a 100 mg/dL (%)	33,4	12,5
LDL 50 a 70 mg/dL (%)	8,3	6,25
LDL < 50 mg/dL (%)	0	0

CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, n=12; e CEL – Celíacos antes de serem submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe, n=19. TAG – Triglicerídeos, COL - Colesterol, HDL - Lipoproteína de alta densidade e LDL - Lipoproteína de baixa densidade expressos em miligramas por decilitro (mg/dL).

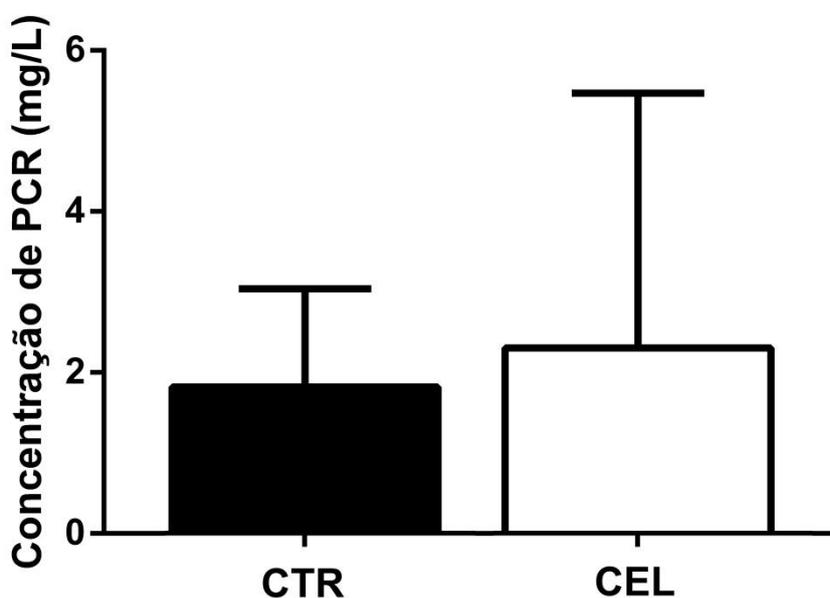
4.1.3 Perfil inflamatório

O perfil inflamatório dos grupos CEL e CTR na etapa 1 foi investigado a partir das análises da proteína c-reativa (PCR), gráfico 1, e interleucina 6 (IL-6), gráfico 2. Não houve diferença entre os grupos CEL e CTR nas variáveis PCR (2,301±3,167 vs 1,816±1,222, P=

0,8106, respectivamente) e IL-6 ($10,54 \pm 12,60$ vs $7,583 \pm 4,861$, $P= 0,8481$, respectivamente). O teste realizado para mensurar IL-6 apresentava sensibilidade de 1,5 pg/ml, sendo que na etapa 1 tivemos 6 valores abaixo do detectável em CTR, e 6 valores abaixo do detectável em CEL.

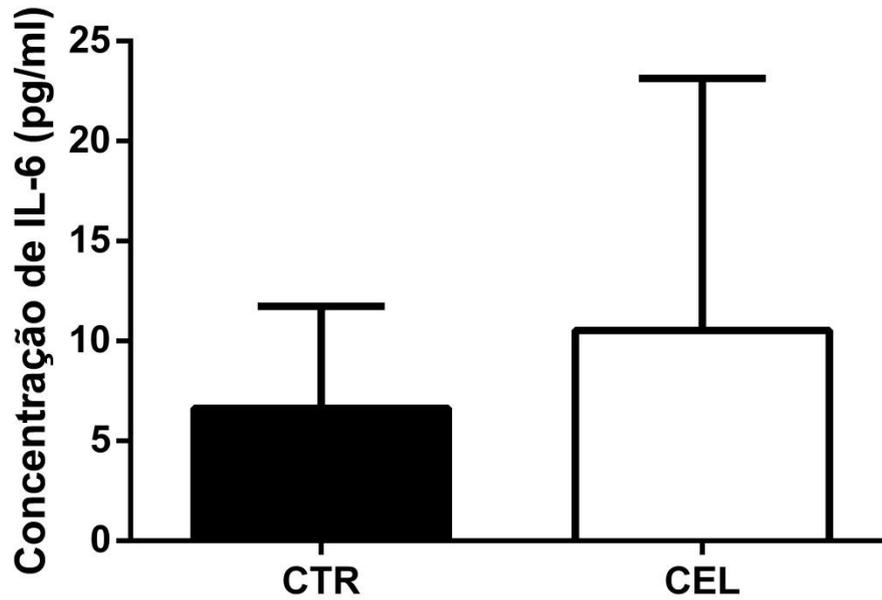
A análise da PCR enquanto marcador de risco cardiovascular apresenta três classificações: Baixo: PCR $<1,0$ mg/L; Moderado: $1,0$ à $3,0$ mg/L e; Alto $>3,0$ mg/L (YEH E WILLERSON, 2003). Com base nesta categorização a média de CEL, $2,301 \pm 3,167$ mg/L, e CTR, $1,816 \pm 1,222$ mg/L, os classificaria em uma faixa de risco moderado. Em uma análise individualizada percebemos que 44,5% de CEL apresentou risco baixo, 33% risco moderado, e 22,5% risco alto, enquanto o grupo CTR teve uma distribuição de 25% no risco baixo, 50% no risco moderado e 25% no risco alto (Gráfico 3).

Gráfico 1 – Concentração de PCR (mg/L) em celíacos e pessoas saudáveis – Comparação transversal



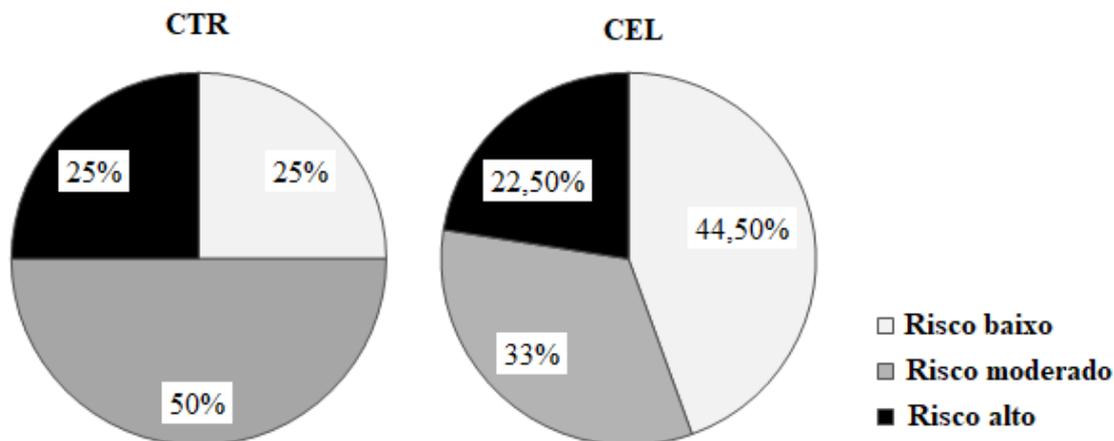
CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, $n=12$; e CEL – Celíacos antes de serem submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe, $n=19$.
PCR – Proteína c reativa expressa em miligramas por litro.

Gráfico 2 – Concentração de IL-6 (pg/ml) em celíacos e pessoas saudáveis – Comparação transversal



Distribuição de indivíduos nos grupos com a exclusão de valores <1,5 pg/ml: CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, n=6; e CEL – Celíacos antes de serem submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe, n=13. IL-6 – Interleucina 6 expressa em picogramas por mililitro.

Gráfico 3 – Análise do risco cardiovascular a partir da concentração de PCR (mg/L) em celíacos e pessoas saudáveis – Comparação transversal



CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, n=12; e CEL – Celíacos antes de serem submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe, n=19. Risco baixo: PCR <1,0 mg/L; Risco moderado: 1,0 à 3,0 mg/L e; Risco alto >3,0 mg/L (YEH E WILLERSON, 2003).

4.1.4 Consumo calórico médio

Na Tabela 4 está representada a análise do consumo calórico médio do grupo CEL na etapa 1. Foi observado um consumo total de $1637 \pm 417,4$ kcal por dia, com um menor consumo de proteínas (PTN) e lipídios (LIP) em relação à carboidratos (CHO) (ambos com $P= 0,0001$), não havendo diferenças entre o consumo de PTN e LIP ($P= 0,5956$). O consumo de PTN representou 21,07%, carboidratos 59,11% e lipídios 19,82% da ingestão total de macronutrientes.

Tabela 4 – Consumo calórico médio de celíacos – Análise transversal

ETAPA	1	
GRUPO	CEL	
	MÉDIA	PERCENTUAL
CAL (kcal)	1637 ± 417,4	-
PTN (g/d)	70,41 ± 21,96	21,07%
CHO (g/d)	197,6 ± 85,93	59,11%
LIP (g/d)	66,28 ± 25,42	19,82%

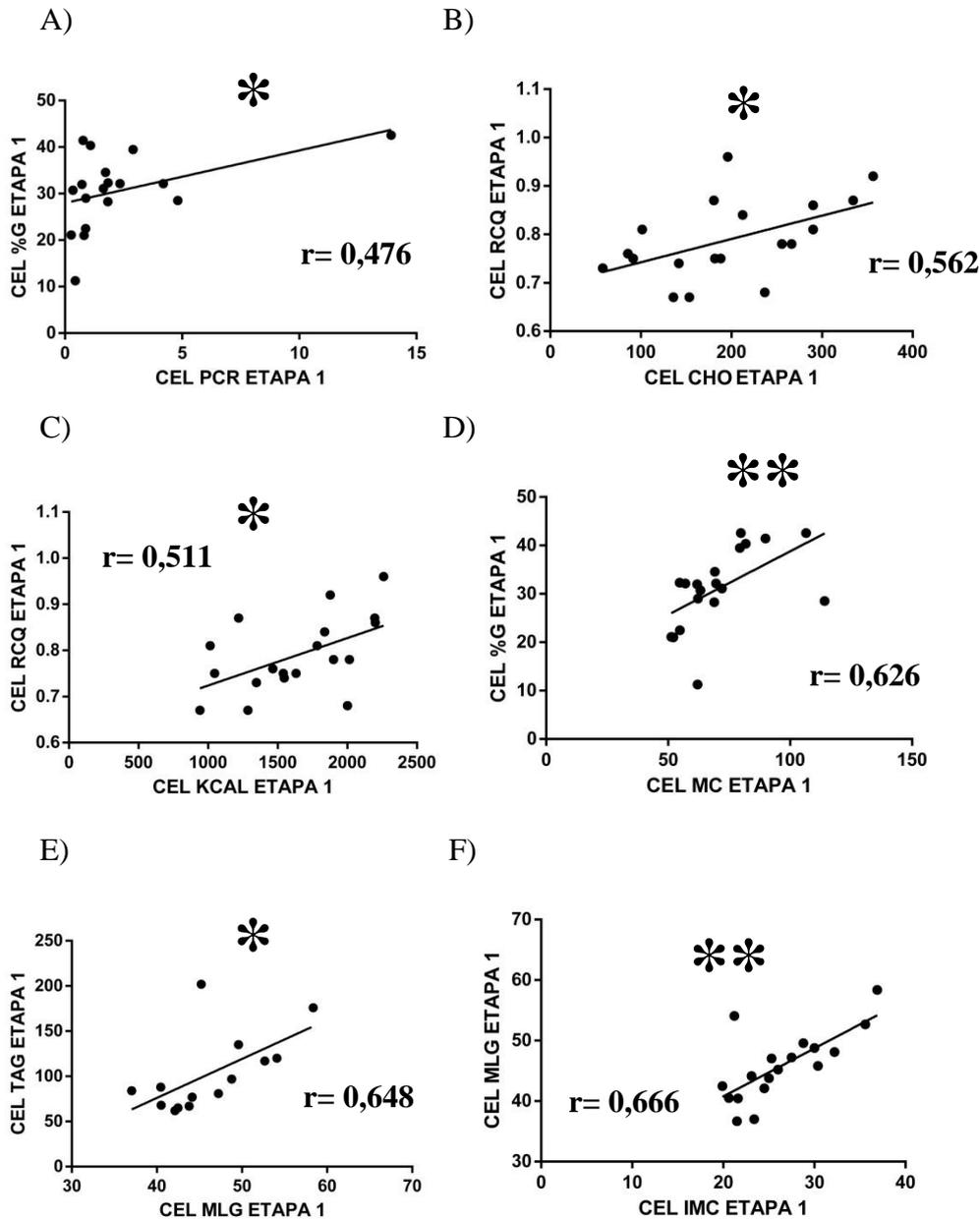
CEL – Celíacos antes de serem submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe, n=19. CAL; Calorias expressas em quilocalorias (kcal); PTN – Proteínas, CHO – Carboidratos e LIP – Lipídios expressos em gramas por dia (g/d).

4.1.5 Análises de correlação

Na análise transversal da etapa 1 do grupo CEL não foram observadas correlações entre o tempo de dieta isenta de glúten e as demais variáveis dos parâmetros antropométricos.

No gráfico 4 estão expressas as correlações da análise transversal da etapa 1 do grupo CEL, sendo que foram observadas correlações positivas entre PCR e %G (P = 0,046) (4-A), CHO e RCQ (P= 0,012) (4-B), KCAL e RCQ (P= 0,026) (4-C), MC e %G (0,004) (4-D), MLG e TAG (P= 0,014) (4-E) e IMC e MLG (P= 0,03) (4-F).

Gráfico 4 – Correlações: Análise transversal



CEL – Celíacos antes de serem submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe, n=19. * P < 0,05, ** P < 0,01. PCR (ml/L); – Proteína c reativa expressa em miligramas por litro; IL-6 Interleucina 6 expressa em picogramas por mililitro; MC – Massa corporal em quilogramas; IMC – Índice de massa corporal pela razão entre massa corporal em quilogramas e estatura ao quadrado; %G – Percentual de gordura; MLG – Massa livre de gordura em quilogramas; KCAL – Quilocalorias; RCQ – Relação cintura quadril pela razão entre as duas variáveis; e TAG – Triglicerídeos miligramas por decilitro.

4.2 ANÁLISE LONGITUDINAL

Para uma análise longitudinal ao longo de 12 semanas, os indivíduos celíacos foram subdivididos em 2 grupos: 1) indivíduos submetidos à suplementação com óleo de peixe (CO) e 2) indivíduos submetidos à suplementação com óleo de peixe e ao treinamento físico (CEO). Além disso, o grupo controle de pessoas saudáveis (CTR) foi avaliado nas etapas pré e pós-intervenções nos grupos celíacos.

4.2.1 Idade e parâmetros antropométricos

Os resultados referentes à análise longitudinal dos parâmetros antropométricos estão expressos na tabela 5. Não houve diferença estatística na comparação entre CTR, CO e CEO, tanto na etapa 1, pré-intervenção, quanto na etapa 4, após a semana 12, em relação às variáveis MC (Etapa 1: $P=0,1925$; Etapa 4: $P=0,1831$), IMC (Etapa 1: $P=0,2708$; Etapa 4: $P=0,3783$), RCQ (Etapa 1: $P=0,7707$; Etapa 4: $P=0,1293$) e %G (Etapa 1: $P=0,0652$; Etapa 4: $P=0,113$). Houve diferença quanto à EST (Etapa 1: $P=0,0011$; Etapa 4: $P=0,0011$), sendo que CTR apresentou maiores valores quando comparado ao CO (Etapa 1 e etapa 4: $P=0,0061$) e ao CEO (Etapa 1 e 4: $P=0,0027$). Em relação à MLG houve diferença entre grupos durante a etapa 1 ($P=0,0221$), mas a significância não se confirmou no pós teste (CO *versus* CEO: $P>0,99$; CO *versus* CTR: $P=0,0564$; e CEO *versus* CTR: $P=0,0644$), entretanto foi observado maiores valores em CTR *versus* CO através do teste de mann-whitney, $P=0,027$.

Em relação ao IMC, o grupo CTR apresentou a mesma distribuição de indivíduos na classificação de peso normal, 25%, entre as etapas 1 e 4, reduziu o número na classificação de obesidade, de 25% para 16,67%, aumentando assim o número de indivíduos na classificação de sobrepeso, de 50% para 58,3%. O grupo CO não teve alterações na distribuição dos indivíduos nas classificações entre a etapa 1 e 4, mantendo 54,54% no peso normal, 27,27% no sobrepeso e 18,19% na obesidade severa. No grupos CEO, entre as etapas 1 e 4 houve redução de 50% para 12,5% de indivíduos na classificação de obesidade, aumentando assim o número de indivíduos acima do peso de 25% para 62,5%.

Sobre a categorização do RCQ, o grupo CTR apresentou diminuição de indivíduos na categoria baixo risco, de 41,66% para 25%, e um aumento na distribuição de indivíduos na categoria de risco moderado, de 50% para 66,66%. O grupo CO reduziu à 0% o número de indivíduos nas categorias de risco alto e muito alto, de 18,19% e 9,09% à 0% em ambos os

casos, aumentando assim o número de indivíduos no risco moderado de 45,45% para 63,64%. O grupo CEO apresentou um aumento na distribuição de indivíduos na categoria risco alto, de 37,5% para 50%.

Tabela 5 – Idade e parâmetros antropométricos de celíacos e pessoas saudáveis – Comparação longitudinal

ETAPA	1			4		
GRUPO	CTR	CO	CEO	CTR	CO	CEO
N	12	11	8	12	11	8
IDADE (a)	31,92 ± 4,9	36,5 ± 10,7	38,2 ± 8,8	31,92 ± 4,9	36,5 ± 10,7	38,2 ± 8,8
EST (m)	1,71 ± 0,07 ¹	1,62 ± 0,05 ¹	1,59 ± 0,04	1,71 ± 0,07 ²	1,62 ± 0,05 ²	1,59 ± 0,04
MC (kg)	78,3 ± 14,3	67,5 ± 16,7	75,9 ± 18,4	77,8 ± 14,1	67,9 ± 19,3	74,1 ± 17,1
IMC (kg/m ²)	26,6 ± 3,5	25,6 ± 5,7	28,2 ± 4,4	26,4 ± 3,4	23,4 ± 10,2	27,7 ± 3,5
IMC Peso normal (%)	25	54,54	25	25	54,54	25
IMC Sobrepeso (%)	50	27,27	25	58,33	27,27	62,5
IMC Obesidade (%)	25	0	50	16,67	0	12,5
IMC Obesidade severa (%)	0	18,19	0	0	18,19	0
%G	25,5 ± 7,1	28,9 ± 9,3	34,3 ± 5,6	26,1 ± 6,7	28,3 ± 10,8	33,5 ± 4,3
MLG (kg)	58,3 ± 12,5 ³	46,4 ± 5,9 ³	49,3 ± 13,9 ³	57,5 ± 12	46,6 ± 6,9	49,3 ± 12,8
RCQ Baixo (%)	41,66	27,27	12,5	25	36,36	12,5
RCQ Moderado (%)	50	45,45	37,5	66,66	63,64	25
RCQ Alto (%)	8,34	18,19	37,5	8,34	0	50
RCQ Muito alto (%)	0	9,09	12,5	0	0	12,5

^{1,2,3} Símbolos numéricos iguais indicam diferença significativa entre si: ¹ Anova, P= 0,0061, ² Anova, P= 0,0061, ³ Kruskal-Wallis, P= 0,0221, não significativo no pós teste de Dunn, mas significativo para CTR vs CO no teste de Mann-Whitney, P= 0,027.

CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, n= 12; CO – Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, n= 11; e

CEO – Celíacos submetidos a exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe, n= 8. IDADE (a) expressa em anos; EST (m) – Estatura em metros; MC (kg) – Massa corporal em quilogramas; IMC ($\text{kg}/\text{est m}^2$) – Índice de massa corporal pela razão entre massa corporal em quilogramas e estatura ao quadrado; %G – Percentual de gordura; MLG – Massa livre de gordura em quilogramas; RCQ – Relação cintura quadril pela razão entre as duas variáveis; Os participantes foram distribuídos em categorias de IMC e RCQ, sendo que esta distribuição está expressa em percentual.

A tabela 6 demonstra as alterações dentro dos grupos CTR (6-A), CO (6-B), CEO (6-C) durante as 12 semanas de intervenção, com análises na etapa 1 antes do início, etapa 2 durante a semana 4, etapa 3 durante a semana 8, e etapa 4 ao término da intervenção na semana 12. No grupo CTR não foram realizadas as análises das etapas 2 e 3.

Não houve diferenças estatísticas entre as análises das etapas 1 e 4 dos parâmetros antropométricos do grupo CTR.

No grupo CO houve diferença estatística nas variáveis %G, etapa 4 significativamente superior à etapa 3 ($P= 0,0098$), e MLG, etapa 3 significativamente superior à etapa 1 ($P= 0,0041$).

O grupo CEO apresentou diferença estatística nas variáveis MC, etapa 2 significativamente inferior à etapa 1 ($P= 0,0422$), e IMC, etapa 2 significativamente inferior à etapa 1 ($P= 0,0418$).

Tabela 6 – Dados antropométricos de celíacos e pessoas saudáveis – Comparação longitudinal intra grupos

A - Grupo controle composto por sujeitos saudáveis (CTR)		
ETAPA	1	4
MC (kg)	78,3 ± 14,3	77,8 ± 14,1
IMC (kg/m ²)	26,6 ± 3,5	26,4 ± 3,4
%G	25,5 ± 7,1	26,1 ± 6,7
MLG (kg)	58,3 ± 12,5	57,5 ± 12
RCQ	0,78 ± 0,09	0,79 ± 0,08

B - Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe (CO)				
ETAPA	1	2	3	4
MC (kg)	67,5 ± 16,7	67,6 ± 16,7	69,2 ± 16,6	67,3 ± 19,3
IMC (kg/m ²)	25,6 ± 5,7	25,6 ± 5,7	26,3 ± 5,6	23,4 ± 10,2
%G	28,9 ± 9,3	28,8 ± 10,3	27,5 ± 10,5 ¹	28,3 ± 10,8 ¹
MLG (kg)	46,4 ± 5,9 ²	46,6 ± 5,7	47,3 ± 6,5 ²	46,6 ± 6,9
RCQ	0,77 ± 0,06	0,75 ± 0,07	0,72 ± 0,05	0,73 ± 0,04

^{1,2} Símbolos numéricos iguais indicam diferença significativa entre si: ¹ Teste T pareado, P= 0,0098; ² Teste T pareado, P= 0,0041;

C - Celíacos submetidos à exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe (CEO)				
ETAPA	1	2	3	4
MC (kg)	75,9 ± 18,5 ¹	74,9 ± 18,5 ¹	68,7 ± 9,7	68,8 ± 9
IMC (kg/m ²)	28,2 ± 4,4 ²	28 ± 4,3 ²	27,7 ± 3,9	27,7 ± 3,5
%G	34,3 ± 5,6	33,7 ± 4,85	32,7 ± 4,1	33,5 ± 4,3
MLG (kg)	44,7 ± 5,5	45,1 ± 4,3	45,3 ± 4,2	45 ± 4,4
RCQ	0,80 ± 0,09	0,77 ± 0,05	0,79 ± 0,09	0,80 ± 0,08

^{1,2} Símbolos numéricos iguais indicam diferença significativa entre si: ¹ Teste T pareado, P= 0,0422; ² Teste T pareado, P= 0,0418.

CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, n= 12; CO – Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, n= 11; e CEO – Celíacos submetidos a exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe, n= 8. MC (kg) - Massa corporal expressa em quilogramas; IMC (kg/est m²) – Índice de massa corporal pela razão entre massa corporal em quilogramas e estatura ao quadrado; %G – Percentual de gordura; MLG – Massa livre de gordura em quilogramas; RCQ – Relação cintura quadril pela razão entre as duas variáveis.

4.2.2 Perfil metabólico

Os resultados referentes ao TAG, COL, HDL e LDL foram avaliados em dois momentos, nas etapas 1 e 4, sendo que não houve diferença significativa ao comparar estas variáveis entre os grupos CO, CEO e CTR (Tabela 7).

Tabela 7 – Perfil metabólico do sangue de celíacos e pessoas saudáveis – Comparação longitudinal

ETAPA	1			4		
GRUPO	CTR	CO	CEO	CTR	CO	CEO
TAG	94,9 ± 43,7	102,1 ± 47,5	142,6 ± 99,8	78,9 ± 30,9	91,8 ± 52,8	113,4 ± 43,5
COL	176,9 ± 45,4	171,3 ± 35,7	179,4 ± 45,4	167,3 ± 59,9	163,4 ± 53,0	171,4 ± 21,5
HDL	50,1 ± 11,3	56,9 ± 13,2	46,2 ± 9,6	45,42 ± 10,9	54,8 ± 10,4	53,8 ± 13,1
LDL	126,8 ± 47,8	114,4 ± 35,1	133,2 ± 40,15	121,9 ± 50,90	108,6 ± 22,6	117,6 ± 14,1

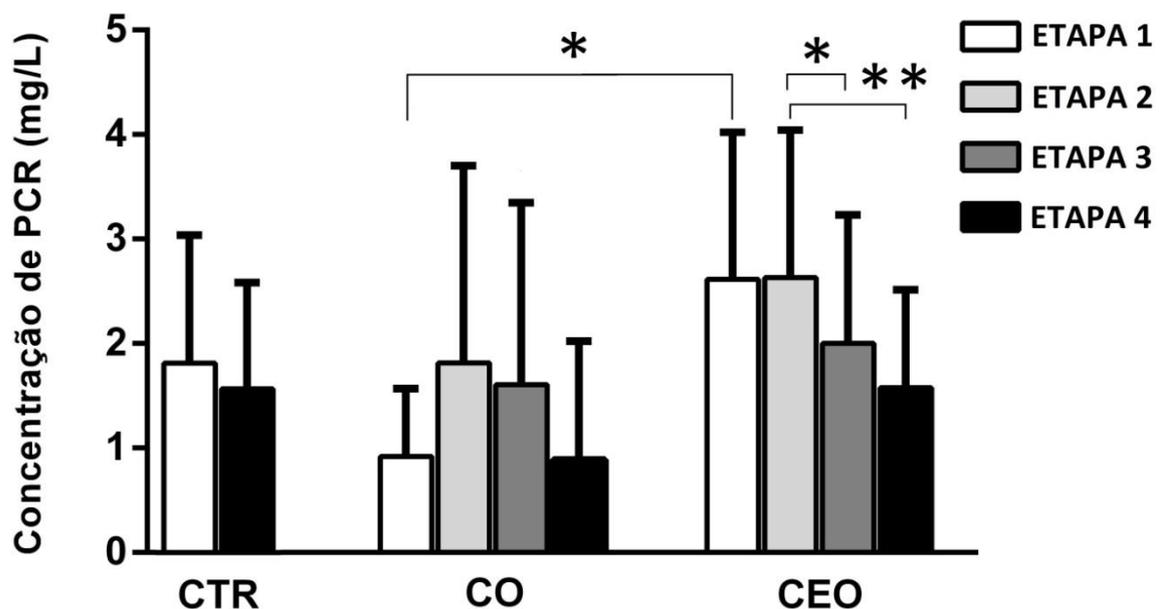
CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, n=12; CO – Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, n=11; CEO – Celíacos submetidos a exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe, n=8. TAG – Triglicerídeos, COL - Colesterol, HDL - Lipoproteína de alta densidade e LDL - Lipoproteína de baixa densidade expressos em miligramas por decilitro (mg/dL).

4.2.3 Perfil Inflamatório

O perfil inflamatório foi investigado a partir das análises de PCR, gráficos 5 e 6, e IL-6, gráficos 7 e 8.

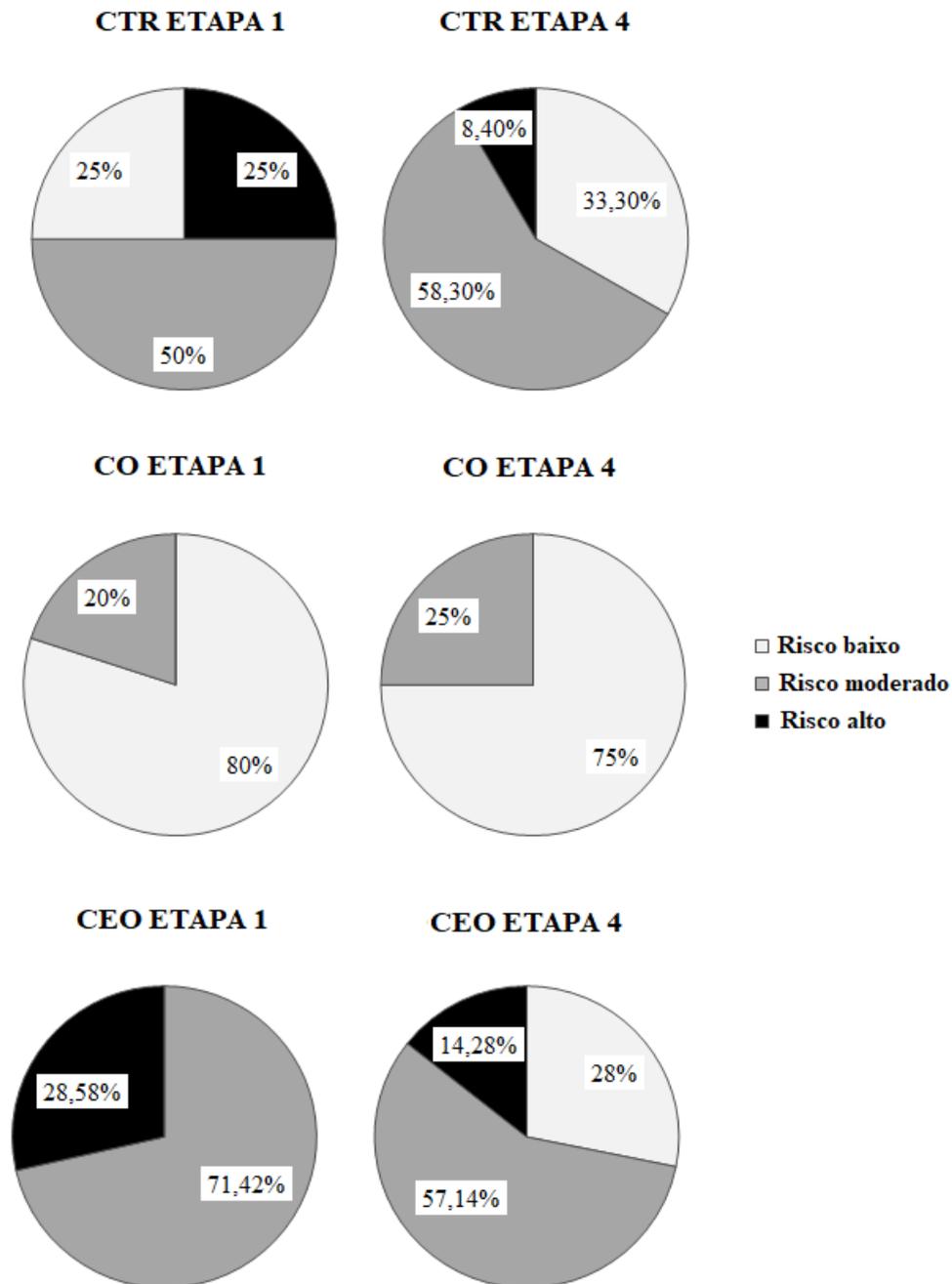
A PCR também foi analisada em quatro etapas, 1, 2, 3 e 4. No gráfico 5 a análise entre grupos demonstrou maiores níveis em CEO versus CO na etapa 1 ($P= 0,0216$). Dentro do grupo CEO as etapas 3 e 4 foram significativamente inferiores à etapa 2 ($P= 0,0427$ e $P=0,0091$, respectivamente). Não houve diferença entre as etapas 4 e 1 no grupo CTR. Na análise longitudinal da categorização de risco cardiovascular (YEH E WILLERSON, 2003), o grupo CO não teve indivíduos com risco alto, e apresentou diferença entre as etapas 1 e 4 na categoria risco baixo, 80% vs 75%, e moderado, 20% vs 25%, o grupo CEO apresentou diferença entre as etapas 1 e 4 em todas as categorias, risco baixo 0% vs 28,58%, moderado 71,42% vs 57,14%, e alto 28,58% vs 14,28%, assim como o grupo CTR, risco baixo 25% vs 33,3%, moderado 50% vs 58,30%, e alto 25% vs 8,4% (Gráfico 6).

Gráfico 5 – Concentração de PCR (mg/L) em celíacos e pessoas saudáveis – Comparação longitudinal



CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, $n= 12$; CO – Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, $n= 11$; e CEO – Celíacos submetidos a exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe, $n= 8$. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. PCR – Proteína c reativa expressa em miligramas por litro.

Gráfico 6 – Análise do risco cardiovascular a partir da concentração de PCR (mg/L) – Comparação longitudinal



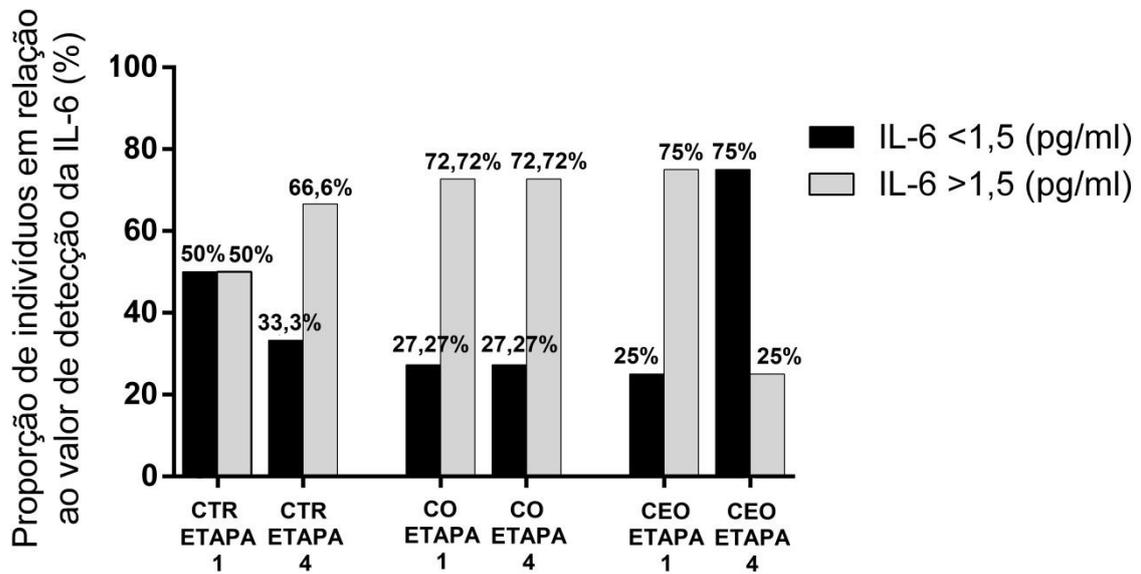
CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, n= 12; CO – Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, n= 11; e CEO – Celíacos submetidos a exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe, n= 8. Risco baixo: PCR <1,0 mg/L; Risco moderado: 1,0 à 3,0 mg/L e; Risco alto >3,0 mg/L (YEH E WILLERSON, 2003).

A IL-6 foi avaliada em dois períodos, etapa 1 e etapa 4. O teste realizado apresentava sensibilidade de 1,5 pg/ml, sendo que na etapa 1 tivemos valores abaixo do detectável em CTR, 6 valores, CO, 3 valores, e CEO, 3 valores. Na etapa 4 também tivemos valores abaixo do detectável em CTR, 4 valores, CO, 3 valores, e CEO, 6 valores. Entre as etapas 1 e 4, CTR apresentou um aumento de 16,6% na proporção de indivíduos com IL-6 >1,5 pg/ml, CO não apresentou alterações, e CEO reduziu em 50% a proporção de indivíduos com IL-6 >1,5 pg/ml. (Gráfico 7).

No gráfico 8 estão representadas as resultados das análises entre grupos e intra grupos da variável IL-6. Na análise entre grupos da etapa 1 não detectamos diferença estatística ao comparar CTR (7,58±6,86 pg/ml) vs CO (11,44±14,24 pg/ml), P= 0,9825, CTR (7,58±6,86 pg/ml) vs CEO (9,48±11,64 pg/ml), P= 0,675, e CO vs CEO, P=0,7984. Na análise entre grupos da etapa 4 observamos maiores valores em CTR (30,33±29,71 pg/ml) vs CO (8,95±6,71 pg/ml) P= 0,0401, e não detectamos diferença estatística ao comparar CTR (30,33±29,71 pg/ml) vs CEO (8,65±9,54), P= 0,177, e CO vs CEO, P= 0,722.

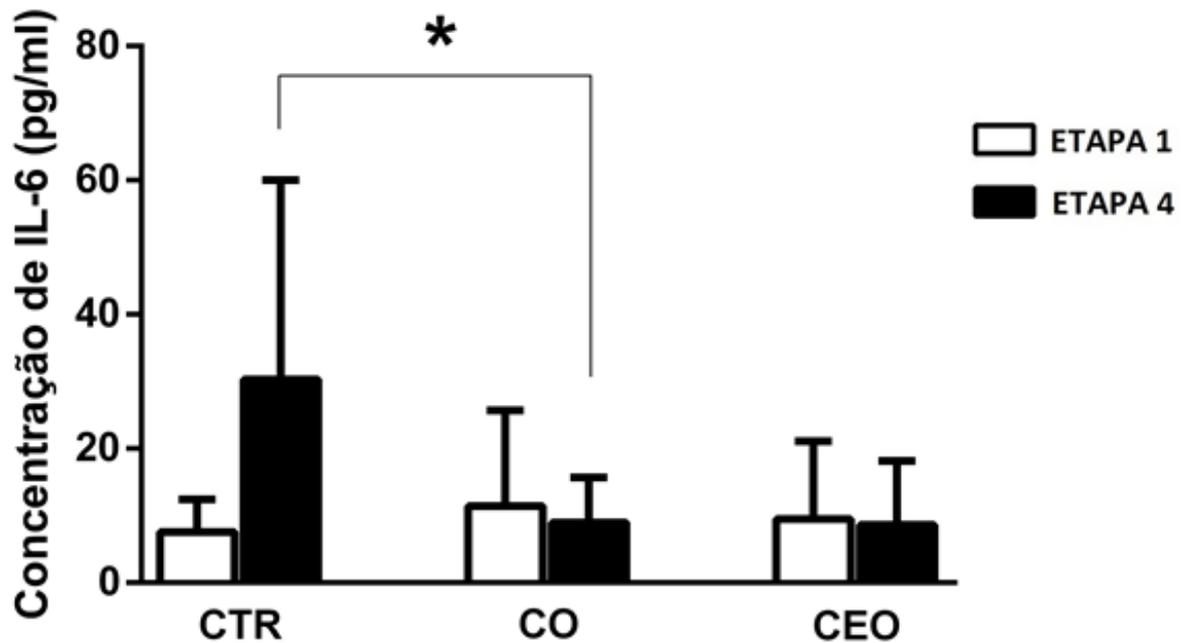
A quantidade de valores de IL-6 abaixo do detectável em CEO impediu que este pudesse ser incluído nos testes estatísticos intra grupos. A análise intra grupos de CTR e CO não apresentou diferença estatística (P= 0,1492 e P= 0,8438, respectivamente).

Gráfico 7 - Proporção de indivíduos em relação ao valor de detecção da IL-6 – Comparação longitudinal



CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, n=12; CO – Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, n=11; CEO – Celíacos submetidos a exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe, n=8. Resultado expresso em proporção (%) de indivíduos.

Gráfico 8 - Concentração de IL-6 (pg/ml) em celíacos e pessoas saudáveis – Comparação longitudinal



Distribuição de indivíduos nos grupos com a exclusão de valores <1,5 pg/ml: CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, etapa 1 com n=6, etapa 4 com n= 8; CO – Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, etapas 1 e 4 com n=8; e CEO – Celíacos submetidos a exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe, etapa 1 com n=6, etapa 4 com n=2; * P < 0,05. Interleucina 6 expressa em picogramas por mililitro.

4.2.4 consumo calórico médio

O consumo calórico médio foi avaliado em dois momentos, etapas 1 e 4, nos grupos CO e CEO (tabela 8). Foi verificada a quantidade ingerida de CAL, PTN, CHO e LIP. Na comparação entre grupos da etapa 4 observamos maiores valores de LIP em CO *versus* CEO, P= 0,0294.

Tabela 8 – Consumo calórico médio de celíacos – Comparação longitudinal

ETAPA	1		4	
GRUPO	CO	CEO	CO	CEO
CAL (kcal)	1661 ± 391,8	1605 ± 476,1	1547 ± 328	1259 ± 240,1
PTN (g/d)	68,5 ± 19,2	72,9 ± 26,4	67,6 ± 23,1	69,0 ± 19,1
CHO (g/d)	207,3 ± 83,2	184,3 ± 93,5	178,9 ± 38,7	174,5 ± 76,9
LIP (g/d)	62,4 ± 23,1	71,5 ± 28,9	59,2 ± 17,0 ¹	41,5 ± 10,9 ¹

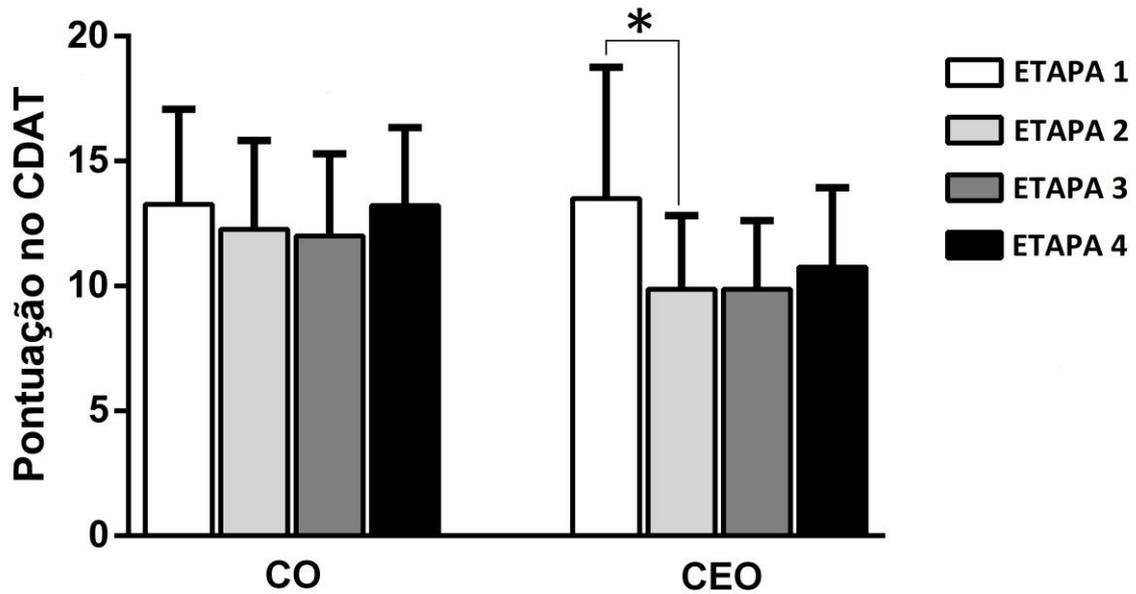
¹ Símbolos numéricos iguais indicam diferença significativa entre si: ¹ Teste T, P= 0,0294.

CO – Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, n= 11; CEO – Celíacos submetidos a exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe, n= 8; e CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, n= 12. CAL; Calorias expressas em quilocalorias (kcal); PTN – Proteínas, CHO – Carboidratos e LIP – Lipídios expressos em gramas por dia (g/d).

4.2.5 Comprometimento com a dieta isenta de glúten

O comprometimento com a dieta isenta de glúten foi avaliado através do *Celiac Dietary Adherence Test* (CDAT), em quatro etapas, 1, 2, 3 e 4 (Gráfico 9). Quanto menor a pontuação maior é a aderência à dieta isenta de glúten. Não houve diferença significativa na comparação entre grupos (P= 0,914). A análise intra grupos apresentou diferença significativa entre a etapa 1 *versus* etapa 2 do grupo CEO (Teste T pareado com P= 0,017). O grupo CO apresentou uma média de 13,27±3,79, e o grupo CEO 13,5±5,26, ambas categorizadas como boa aderência, considerando as seguintes classificações: < 13 excelente; 13-17 boa; e > 17 pobre.

Gráfico 9 – Pontuação no *Celiac Dietary Adherence Test* (CDAT) em celíacos – Comparação longitudinal



CO – Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, n=11; CEO – Celíacos submetidos a exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe, n= 8. * P < 0,05. Aderência à dieta isenta de glúten expressa em pontuação, sendo que menores valores indicam maior comprometimento.

4.2.6 Teste de VO₂ máximo e aderência ao protocolo de exercício físico aeróbico

A capacidade aeróbica do grupo CEO foi avaliada em quatro etapas, 1, 2, 3 e 4, através do VO_{2máx} expresso em mililitros de oxigênio por quilograma por minuto (mL/kg/min). Os resultados estão representados no gráfico 10. Houve aumento significativo entre as análises das etapas 1 e 4, Teste T pareado com P= 0,0314. Na etapa 1 100% dos participantes foram classificados com um desempenho muito pobre, e ao término da etapa 4 somente 12,5% avançaram para um desempenho pobre.

Não houve diferença estatística na participação do grupo CEO no protocolo de exercício físico aeróbico durante os meses de realização (P= 0,1742) (Gráfico 11).

Gráfico 10 – VO₂máx (mL/kg/min) em celíacos submetidos ao exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe (CEO) (n= 8). * P < 0,05. – Comparação longitudinal

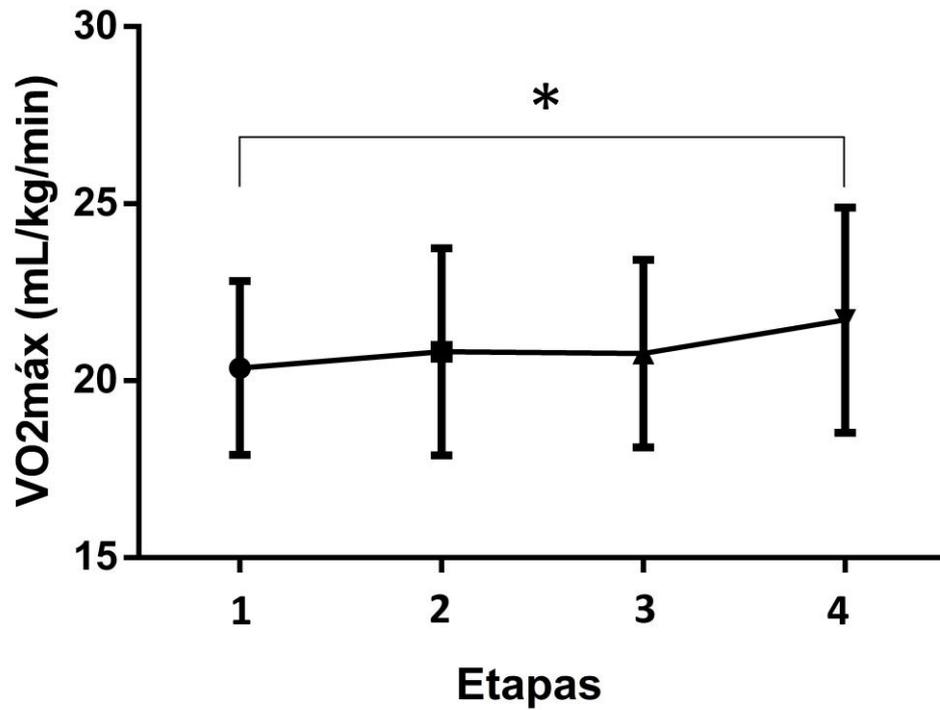
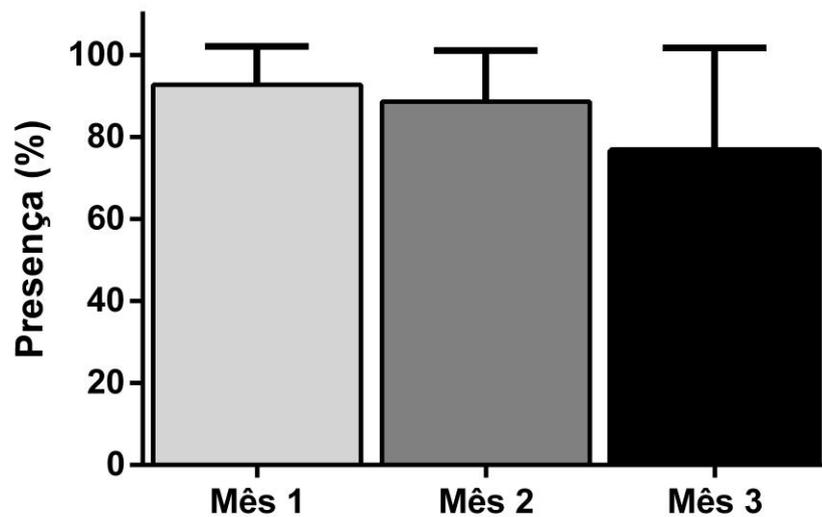


Gráfico 11 – Aderência ao protocolo de exercício físico aeróbico (CEO) (n= 8) – Comparação longitudinal

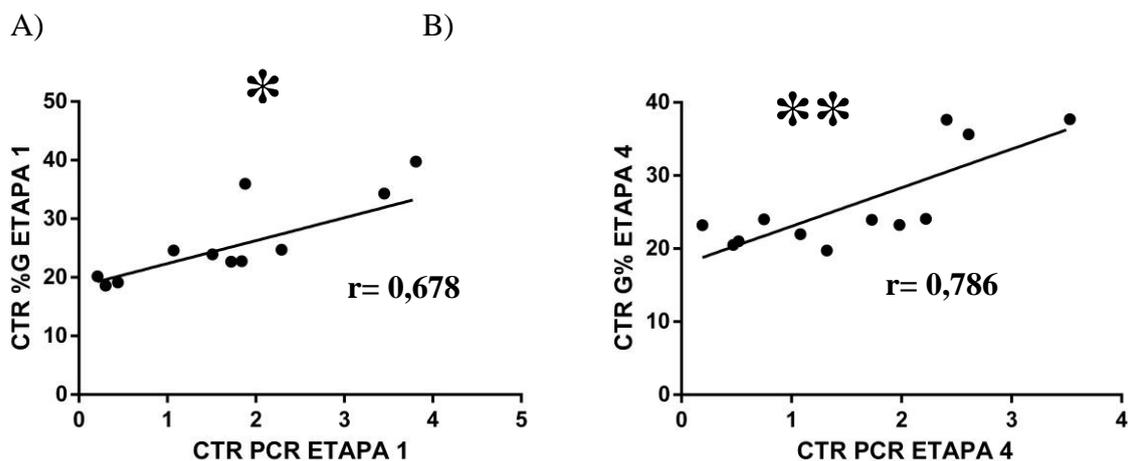


4.2.7 Análises de correlação

O gráfico 12 apresenta as correlações referentes à análise longitudinal da variável PCR. Na etapa 1 houve correlação positiva entre PCR e %G no grupo CTR ($P= 0,016$) (12-A). Na etapa 4 houve uma correlação positiva entre PCR e %G no grupo CTR ($P= 0,004$) (12-B).

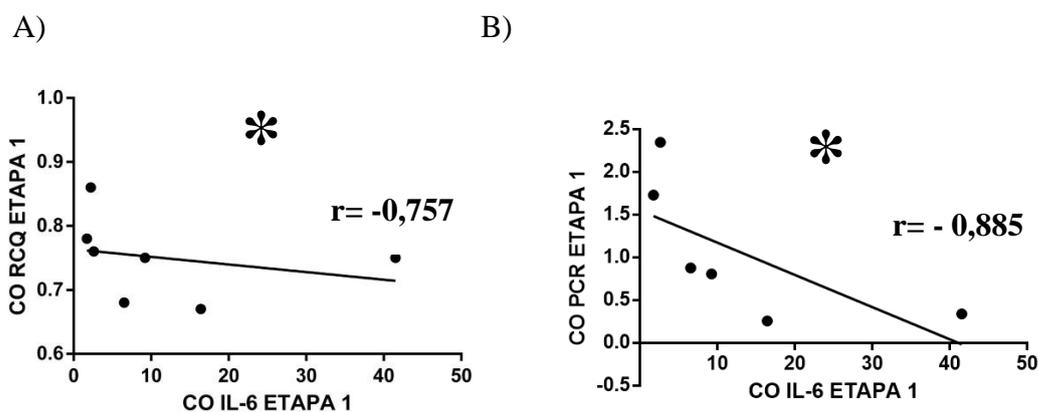
O gráfico 13 apresenta as correlações referentes à análise longitudinal da variável IL-6. Na etapa 1 houve uma correlação negativa entre IL-6 e RCQ no grupo CO ($P= 0,049$) (13-A), e uma correlação negativa entre IL-6 e PCR no grupo CO ($P= 0,033$) (13-B), Não houve correlações na etapa 4.

Gráfico 12 – Concentração de PCR (mg/L): Correlação – Comparação longitudinal



CTR – Grupo controle composto por sujeitos saudáveis, $n= 12$. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. PCR – Proteína C reativa expressa em miligramas por litro (mg/L); %G – Percentual de gordura.

Gráfico 13 – Concentração de IL-6 (pg/ml): Correlação – Comparação longitudinal



CO – Celíacos submetidos à suplementação com óleo de peixe, $n = 11$; e CEO – Celíacos submetidos a exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe, $n = 8$. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. IL-6 – Interleucina 6 expressa em picogramas por mililitro; PCR – Proteína C reativa expressa em miligramas por litro; RCQ – Relação cintura quadril pela razão entre as duas variáveis; COL - Colesterol expresso em miligramas por decilitro (mg/dL).

5. DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO IMUNOMETABÓLICA E MORFOFISIOLÓGICA DE INDIVÍDUOS CELÍACOS

Tendo em vista as características crônica e inflamatória da Doença Celíaca (CLOT e BABRON, 2000), bem como dados prévios da literatura apontando que celíacos, mesmo com dieta isenta de glúten, apresentam diferenças significativas em variáveis dos parâmetros antropométricos, perfil inflamatório e perfil metabólico quando comparados a pessoas saudáveis, realizamos uma análise transversal na primeira etapa deste estudo.

Diversos trabalhos sugerem que celíacos com dieta isenta de glúten apresentam menores valores MC ao serem comparados à pessoas saudáveis (GONZALES *et al.*, 1995; REA, *et al.*, 1996; BARDELLA *et al.*, 2000; CAPRISTO *et al.*, 2000; CARBONE, *et al.*, 2003; CAPRISTO *et al.*, 2005; BRAMBILLA *et al.*, 2013), entretanto, essa diferença não foi identificada em nossa análise transversal do CEL *versus* CTR, corroborando com um menor número de publicações de Lorenzo *et al* (1997), Barera *et al* (2010), Valente (2013) e Silva *et al* (2014).

Nosso estudo não observou diferença significativa no IMC entre CEL *versus* CTR, resultado que também diverge da literatura analisada, a qual, de forma geral, indica que celíacos com dieta isenta de glúten apresentam menores valores deste parâmetro (BODE *et al*, 1991; BARDELLA *et al.*, 1995; GONZALES *et al.*, 1995; BARDELLA *et al.*, 2000; CAPRISTO *et al.*, 2009), mas que está em alinhamento com as publicações de Rea *et al* (1996), Barera *et al* (2000) e Silva *et al* (2014). Em uma análise a partir da classificação de IMC da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998) tanto o grupo CEL quanto CTR apresentaram valores similares, com média entre 25,0 e 29,9 kg/m², índices categorizados como sobrepeso. Entretanto, em uma análise individualizada, o grupo CEL comparado ao CTR apresentou maior distribuição de pessoas nas classificações peso normal, 42,10% *vs* 25%, e obesidade severa, 10,53% *vs* 0%, mas uma menor distribuição nas classificações sobrepeso, 31,58% *vs* 50%, e obesidade, 15,79% *vs* 25%. Essa prevalência de celíacos com peso normal, e a inexistência de celíacos abaixo do peso em nosso estudo, é um resultado que difere da publicação de Kabanni *et al* (2012), a qual sugere maior probabilidade de celíacos, com e sem dieta isenta de glúten, estarem em uma classificação de baixo peso em relação ao sobrepeso ou obesidade.

Hoje a dieta isenta de glúten, através de um aparato multifatorial de benefícios, está bem estabelecida enquanto um tratamento que promove um aumento da MC e do IMC (SMECUOL *et al.*, 1997; BARERA *et al.*, 2000; CAPRISTO *et al.*, 2009; DUERKSEN E LESLIE, 2011; BRAMBILLA *et al.*, 2013) em celíacos, e acreditamos que este possa ser o fator explicativo para celíacos com dieta isenta de glúten apresentarem valores similares a pessoas saudáveis em variáveis dos parâmetros antropométricos. Entretanto, em nossa análise transversal não houve correlação entre o tempo médio de dieta isenta de glúten ou aderência à dieta isenta de glúten às demais variáveis dos parâmetros antropométricos. Trabalhos anteriores sugerem que esse aumento de valores da MC e do IMC parece estar relacionado à um incremento do %G (SMECUOL *et al*, 1997; CAPRISTO *et al*, 2000; 2005; 2009), sendo que nosso estudo corrobora com esta afirmação ao observar uma correlação positiva entre MC e %G no grupo CEL.

Em relação ao G% os estudos de Bode, *et al* (1991), Gonzales *et al* (1995), Lorenzo *et al* (1997), Bardella *et al* (2000) e Carbone *et al* (2003) indicam valores inferiores em celíacos com dieta isenta de glúten comparados a pessoas saudáveis, enquanto Rea *et al* (1996), Smecuol *et al* (1997) Barera *et al* (2010), Valente (2013) e Silva *et al* (2014) demonstraram valores iguais, e apenas a publicação de Capristo *et al* (2005) observou valores superiores.

Nossos resultados corroboram com parte dos estudos analisados ao indicar valores iguais de %G no grupo CEL comparado ao CTR.

Uma possível explicação para a divergência com os trabalhos que indicam menores valores em celíacos seriam os hábitos alimentares da amostra e os critérios de inclusão desta pesquisa. Recomendações nutricionais do *Institute of medicine* (2005) consideram a ingestão de macronutrientes através de valores estimados de ingestão, valores adequados de ingestão e faixas de distribuição aceitável de ingestão associada ao risco reduzido de doenças crônicas. Considerando a idade média de nossa amostra os valores estimados de ingestão compreendem valores de 100 gramas por dia (g/d) para CHO, não apresentam valores para LIP, e valores de 0,66 gramas por quilo por dia (g/kg/d) para PTN. Os valores adequados de ingestão compreendem valores de 130 g/d de CHO, não apresentam valores para LIP, e valores de 56g/d para PTN. As faixas de distribuição aceitável de ingestão compreendem valores de 45 a 65% de CHO, 25 a 35% de LIP e 10 a 30% de PTN. Em relação aos valores estimados e adequados do *Istitute of medicine* (2005) o grupo CEL apresentou um maior consumo de CHO, $197,6 \pm 85,93$ g/d vs 100-130 g/d, e um maior consumo de PTN, $70,41 \pm 21,96$ g/d vs 56 g/d (comparado somente ao valor adequado devido à unidade de medida do valor estimado considerar g/kg/d), não sendo possível comparar os valores de LIP. Em relação às faixas de distribuição aceitável de ingestão associada a risco reduzido de doença crônica, o grupo CEL apresentou valores dentro dos referenciais estabelecidos para CHO, 59,11% vs 45-65%, PTN, 21,07% vs 10 a 35%, e LIP, 19,82% vs 25 a 35%.

Entre os critérios de inclusão de nossa pesquisa estabelecemos uma restrição quanto à prática regular de atividades ou exercícios físicos de qualquer natureza, o que fez com que os elegíveis fossem inevitavelmente sedentários. Tal combinação de fatores, o consumo médio de CHO superior às recomendações de valores estimados e adequados associado à um histórico de inatividade física, pode contribuir com uma atividade lipogênica aumentada, com consequente elevação dos estoques armazenados no tecido adiposo (BJÖRNTORP E SJÖSTRÖM, 1978) aumentando os valores de %G. Em suporte à esta hipótese, uma análise deste estudo apresentou correlações positivas entre os índices de RCQ e o consumo de CHO e KCAL no grupo CEL. Considerando que RCQ e %G são variáveis complementares (HANS *et al.*, 1995), a correlação positiva de RCQ e CHO constitui uma evidência que corrobora a hipótese aventada. Por outro lado, não observamos correlações diretas entre %G e as variáveis PTN, CHO e LIP no grupo CEL.

A MLG parece estar relacionada ao aumento do IMC, sendo que neste estudo demonstrou-se correlação positiva entre estes parâmetros no grupo CEL. Em comparação ao CTR o grupo CEL apresentou menores valores de MLG, um dado em consonância com a maior parte da literatura revisada, como os estudos de Gonzales *et al* (1995), Smecuol *et al* (1997), Lorenzo *et al* (1997), Bardella *et al* (2000) Capristo *et al* (2000;2005) Carbone *et al* (2003).

O grupo CEL apresentou maior distribuição de pessoas nas classificações de RCQ no risco alto, 26,32 vs 8,34%, e muito alto, 10,53% vs 0%, e uma menor distribuição nas classificações de risco baixo, 21,05 vs 41,66, e moderado, 42,10% vs 50%, em relação ao CTR, sugerindo uma maior propensão às situações de risco associadas ao RCQ.

A análise transversal não identificou diferenças significativas entre CEL e CTR nas variáveis de TAG, COL, LDL e HDL. A *American Heart Association* (AHA) (GRUNDY *et al.*, 2018) estabelece em seu guia de práticas clínicas relacionadas ao colesterol valores de referência ideais em jejum para LDL de, no máximo, 100 mg/dL, HDL no mínimo 50mg/DL, e COL 150 mg/DL. As novas metas da diretriz de dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (MAGALHÃES, 2017) estabelecem valores em jejum < 190 mg/dL para COL, > 40 mg/dL para HDL para homens e > 50 mg/dL para mulheres, e < 150 mg/dL para triglicérides. Os valores de LDL dependem das condições de risco, com valores < 130 mg/dL para baixo risco, < 100 mg/dL para risco intermediário, < 70 mg/dL para risco alto e < 50 para risco muito alto. No grupo CEL os valores de TAG (101,3±41,88), COL (173,8±37,64) e HDL (53,56±12,91) estavam de acordo com os valores estabelecidos pela AHA ou SBC, entretanto, o valor de LDL (120,3±36,5) se mostra superior ao recomendado pela AHA, e estava dentro do referencial da SBC para indivíduos com baixo risco. A literatura revisada sugere que celíacos sem dieta isenta de glúten apresentam HDL inferior às pessoas saudáveis (FLORÉN E ALM, 1988; MALANDRINO *et al.*, 2008; CAPRISTO *et al.*, 2009), e que a dieta isenta de glúten promove o aumento do HDL, do COL e uma diminuição da relação entre LDL/HDL (BRAR *et al.*, 2006), fatos que podem corroborar aos resultados similares entre CEL e CTR obtidos neste estudo, uma vez que nossa amostra é composta por celíacos em dieta isenta de glúten.

Com base na observação de Tetzlaff *et al* (2017) que celíacos recentemente diagnosticados apresentavam maiores níveis de PCR, e na relação da PCR com doenças ou distúrbios associados à Doença Celíaca (FASANO E CATASSI, 2001; PINNÖNEN, 2002), investigamos se celíacos com dieta isenta de glúten ainda poderiam apresentar alterações nos

níveis de PCR. Nossos dados, entretanto, não demonstram diferença significativa na comparação do grupo CEL em relação ao CTR.

Com base na categorização de risco cardiovascular a partir da PCR (YEH E WILLERSON, 2003), CEL e CTR apresentaram a mesma classificação de risco moderado (PCR entre 1,0 e 3,0 mg/L). Em uma comparação entre grupos, CEL vs CTR apresentou uma maior distribuição no risco baixo, 44,5% vs 25%, e uma menor distribuição no moderado, 33% vs 50%, e alto, 22,5% vs 25%, dados sugestivos de que na população celíaca há menor risco coronariano. Para contextualizar os valores de PCR de nossas amostras em relação à literatura, observamos o estudo de Pai *et al* (2004) realizado com pacientes coronarianos e pessoas saudáveis. Neste estudo os autores observaram que o grupo controle de mulheres (n=469), 60±6,5 anos, apresentou mediana de PCR com valor de 2,20 mg/L, com variação entre 1,0 a 5,10 mg/L, e o grupo controle de homens (n=529), 65,1±8,3 anos, mediana com valor de 1,08 mg/L, com variação entre 0,52 e 2,38 mg/L. O grupo de mulheres com doença coronariana (n=239), 60,4±6,5 anos, apresentou mediana de PCR 3,10 mg/L, com variação entre 1,30 e 7,50 mg/L, já no grupo de homens com doença coronariana (n=265), 65,2±8,3 anos, mediana com valor de 1,68 mg/L, com variação entre 0,76 e 3,15 mg/L. Ao comparar nossos resultados às observações de Pai *et al* (2004) percebemos que o grupo CEL, 37,26±9,75 anos, apresentou PCR mediana de 1,36 mg/L, com variação entre 0,26 e 13,92 mg/L, este valor é inferior ao grupo controle de mulheres (1,36 mg/L vs 2,20 mg/L), superior ao controle de homens (1,36 mg/L vs 1,08 mg/L), e inferior ao grupo de mulheres (1,36 mg/L vs 3,10 mg/L) e homens (1,36 mg/L vs 1,68 mg/L) com doença coronariana. O grupo CTR, 31,92±4,99 anos, PCR mediana de 1,78 mg/L, com variação entre 0,21 e 3,18 mg/L, apresentou um valor inferior ao grupo controle de mulheres (1,78 mg/L vs 2,20 mg/L), superior ao grupo controle de homens (1,78 mg/L vs 1,08 mg/L), inferior ao grupo de mulheres com doença coronariana (1,78 mg/L vs 3,10 mg/L), e superior ao grupo de homens com doença coronariana (1,78 mg/L vs 1,68 mg/L). Dessa forma, os dados demonstram que o grupo CTR apresenta valores superiores aqueles de homens com doença coronariana, diferentemente do grupo CEL que apresenta valores inferiores.

A análise transversal do grupo CEL ainda demonstrou uma correlação positiva entre PCR e %G. De fato há na literatura um amplo conjunto de dados caracterizando o tecido adiposo como um órgão endócrino, responsável pela produção de moléculas relacionadas ao processo inflamatório (TRAYHURN E WOOD, 2004; ANTUNA-PUENTE *et al.*, 2008). O estudo de Park *et al* (2005) com 100 indivíduos adultos, sem histórico de doenças

inflamatórias ou câncer, sugere uma relação significativa entre a PCR e IL-6 com as variáveis antropométricas IMC, circunferência da cintura e tecido adiposo visceral. Piestrzeniewicz *et al* (2000) também observou que obesos apresentavam maiores valores de PCR em relação à pessoas não obesas, enquanto Bo *et al* (2004) demonstraram significância ($P = <0,001$) na correlação positiva entre IL-6 *versus* PCR, IL-6 *versus* %G, e PCR *versus* MC, IMC e RCQ. Ademais o estudo de Anty *et al* (2006) identificou maior expressão de PCR em obesos, e também maior expressão do gene da PCR não só pelo fígado, mas também pelo tecido adiposo.

Inexistindo um valor de referência clínico estabelecido para os níveis plasmáticos normais de IL-6, compilamos resultados de trabalhos que avaliaram este parâmetro em indivíduos saudáveis. Wei *et al* (1992), ao mensurarem IL-6 em pessoas saudáveis entre 27 e 55, anos constataram uma média de $5,39 \pm 0,88$ pg/ml em homens ($n = 9$) e $4,80 \pm 1,43$ pg/ml em mulheres ($n = 12$). Kleiner *et al* (2013) analisaram dados de IL-6 provenientes de 9 homens e 24 mulheres com mais de 18 anos, detectando valor médio de aproximadamente 11 pg/ml. Bo *et al* (2004) procederam análise de IL-6 em 85 homens, com idade média de $31,5 \pm 7,5$ anos, e constataram variação entre 1,81 e 8,83 pg/ml, tendo como mediana 3,12 pg/ml. Já na pesquisa de Chau *et al* (2000), 27 pessoas saudáveis apresentaram IL-6 com uma variação de 1,6 a 6,5 pg/ml, tendo como mediana de 2,4 pg/ml. Todd *et al* (2013) avaliaram 35 pessoas saudáveis e constataram um valor de IL-6 entre 0,43 e 8,9 pg/ml, com uma média de 1,49 pg/ml. No estudo de Pai *et al* (2004) o grupo controle de mulheres saudáveis ($n = 469$), $60 \pm 6,5$ anos, apresentou mediana de IL-6 com valor de 1,65 pg/ml, com variação entre 1,15 a 2,65 pg/ml, e o grupo controle de homens ($n = 529$), $65,1 \pm 8,3$ anos, mediana com valor de 1,53 pg/ml, com variação entre 0,98 e 2,88 pg/ml. Mais próximo do protocolo do presente estudo, o grupo controle ($n = 16$) da pesquisa com celíacos de Manavalan *et al* (2010) apresentou IL-6 média de $1,07 \pm 0,84$ pg/ml, enquanto celíacos com dieta isenta de glúten tiveram uma média de $55,53 \pm 15,0$.

Conforme sugerido no trabalho de Manavalan *et al* (2010) e Tetzlaff *et al* (2017) celíacos com e sem dieta isenta de glúten apresentariam maiores níveis de IL-6 em relação ao grupo de pessoas saudáveis, entretanto, nossa análise transversal não constatou esta diferença ao comparar CEL *versus* CTR. Observamos ainda que nossa média de IL-6 entre celíacos com dieta isenta de glúten, de $10,54 \pm 12,60$ pg/ml, foi muito inferior em relação aos resultados de Manavalan *et al* (2010), de $55,53 \pm 15,0$ pg/ml, muito próximo dos valores obtidos em pessoas saudáveis por Kleiner *et al* (2013), de aproximadamente 11 pg/ml, e foram superiores em

relação ao estudo de Wei *et al* (1992), o qual detectou $5,39 \pm 0,88$ pg/ml em homens ($n=9$) e $4,80 \pm 1,43$ pg/ml em mulheres, bem como superior aos valores do grupo controle de Manavalan *et al* (2010), de $1,07 \pm 0,84$ pg/ml. O valor da mediana da IL-6 em celíacos, no presente estudo, foi de 3,60 pg/ml, com variação entre 1,6 e 41,50 pg/ml. Este valor é superior às observações de Pai *et al* (2004), no qual o grupo controle de mulheres saudáveis ($n=469$), $60 \pm 6,5$ anos, apresentou mediana de IL-6 com valor de 1,65 pg/ml, com variação entre 1,15 a 2,65 pg/ml, e o grupo controle de homens ($n=529$), $65,1 \pm 8,3$ anos, mediana com valor de 1,53 pg/ml, com variação entre 0,98 e 2,88 pg/ml. O resultado de nosso estudo também é superior àquele encontrado por Chau *et al* (2000), de 2,40pg/ml, o qual, contudo, detectou faixa de variação mais restrita, de 1,6 a 6,5 pg/ml. Nossos valores são ainda superiores àqueles encontrados por Bo *et al* (2004), que detectou mediana de 3,12 pg/ml e variação de 1,81 e 8,83 pg/ml. De modo geral, nossa média de CEL esteve abaixo de valores para celíacos, mas mostrou-se superior quando comparada aos estudos com pessoas saudáveis. Nossa mediana esteve acima da maioria dos valores de grupos controle, ainda assim, muito distante de valores em celíacos com dieta isenta de glúten. Devido à característica multifatorial da Doença Celíaca é difícil estabelecer uma causalidade para essa diferença dos trabalhos analisados, entretanto o tempo de aderência à dieta pode ser um fator explicativo. De fato, no estudo de Manavalan *et al* (2010), as concentrações de IL-6 apresentaram variação significativa ($P < 0,05$) de acordo com o tempo de dieta, sendo que pessoas com dieta <1 ano apresentaram média de $68,28 \pm 26,35$ pg/ml, e pessoas com dieta >1 ano média de $35,11 \pm 24,09$ pg/ml.

5.2 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE E DE SUA ASSOCIAÇÃO AO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO EM PARÂMETROS IMUNOMETABÓLICOS E MORFOFISIOLÓGICOS DE INDIVÍDUOS CELÍACOS

Após a análise transversal o grupo CEL, $n=19$, foi desmembrado nos seguintes grupos experimentais: CO, $n=11$, e CEO, $n=8$. Devido à dificuldade em recrutar candidatos, não foi possível uma distribuição mais homogênea nos grupos, bem como a formação de um grupo que realizasse somente a intervenção do exercício físico aeróbico, configurando uma limitação para a análise dos dados desta pesquisa. A partir da divisão dos grupos realizamos a análise longitudinal deste estudo, verificando modulações entre e intra grupos ao longo das etapas, 1, 2, 3 e 4.

Ao comparar de forma longitudinal as variáveis de parâmetros antropométricos entre grupos não detectamos diferenças significativas na MC, IMC, RCQ e %G em nenhuma das etapas, sendo que somente na análise intra grupo de CEO houve uma redução significativa da MC e IMC na etapa 2. A análise entre grupos da etapa 1 revelou que a MLG foi significativamente inferior em CO vs CTR, mas não houve essa diferença na etapa 4, sugerindo um aumento destes valores. Na análise intra grupo de CO, percebemos aumento significativo na MLG na etapa 3 e do %G na etapa 4. Um estudo anterior de Hill *et al* (2007) relata que a suplementação com óleo de peixe associada ao exercício físico reduziu significativamente o %G durante intervenção de 12 semanas, e o estudo de Noreen *et al* (2010) observou um aumento significativo da MLG ($P = 0,03$) a partir da suplementação isolada de 4 gramas de óleo de peixe, 1600 mg de EPA e 800 mg de DHA por dia, durante seis semanas. Com base nestes estudos e em nossas observações, os dados apontam para um aumento da MLG a partir dos efeitos isolados do óleo de peixe. Não obstante, alguns estudos sugerem que o consumo de óleo de peixe está relacionado à redução da gordura corporal (kg) (NOREEN *et al*, 2010) e o percentual de gordura (COUET *et al*, 1997). Já o aumento do %G somente no grupo CO e não no CEO pode ser um indicativo da capacidade do exercício físico de suprimir esta elevação. Sobre o aumento do %G pode-se ainda considerar outra possibilidade, a diferença pode ser reflexo de um maior consumo de LIP pelo grupo CO em relação ao CEO na etapa 4.

Durante a análise longitudinal do IMC observamos que o grupo CEO apresentou uma redução expressiva na categoria obesidade, 50% para 12,5%. A considerar que o grupo CO não apresentou alterações na categorização, e que estudos sugerem que o óleo de peixe não apresenta efeitos sobre a massa corporal e IMC (SCHICHUN *et al.*, 2015), sugerimos que a modulação observada seja muito mais sensível à prática regular de exercícios físicos aeróbicos, devido principalmente à sua capacidade de reduzir a massa corporal (GARROW E SUMMERBELL, 1995).

Na análise longitudinal do RCQ, 16,66% dos indivíduos do grupo CTR apresentaram um aumento do risco baixo para moderado. No grupo CO observamos uma redução na distribuição de risco alto e muito alto para 0%, sendo que 27,28% de seus indivíduos passaram destas categorias para a categoria de risco moderado. De forma inesperada o grupo CEO registrou um aumento na categoria de risco muito alto, de 37,5% para 50%. Com base no exposto, parece que o óleo de peixe apresenta uma capacidade isolada de modular o acúmulo de gordura nas regiões da cintura e do quadril, isso estaria de acordo com a meta-

análise de Schichun *et al* (2015) que indica que óleo de peixe tem a capacidade de promover a redução significativa de variáveis como a circunferência da cintura e relação circunferência cintura quadril.

Não houve diferenças significativas na análise longitudinal entre grupos do perfil metabólico. Em uma comparação em relação ao estabelecido nos referenciais da AHA (GRUNDY *et al.*, 2018) e SBC (MAGALHÃES, 2017) os valores de TAG de todos os grupos estiveram dentro do previsto para pessoas saudáveis (< 150 mg/dL), os valores de COL estiveram dentro do previsto pela SBC (< 190 mg/dL) e não pela AHA (150 mg/dL). Em relação ao HDL, o grupo CO esteve dentro dos referenciais (> 50 mg/dL) na etapa 1 e 4, o grupo CEO estava abaixo do indicado na etapa 1, mas na etapa 4 estava dentro dos valores referenciais, diferentemente do grupo CTR, que na etapa 1 apresentava valores adequados, os quais não se mantiveram na etapa 4. Com base nesses dados percebemos que apesar de não ser significativa, houve melhora referencial dos valores de HDL no grupo CEO. Hill *et al* (2007) em uma intervenção similar com óleo de peixe e exercício físico também observou incremento significativo de HDL no grupo que realizou somente suplementação com óleo de peixe. A literatura indica ainda o potencial do exercício físico aeróbico no aumento do HDL (KODAMA *et al.*, 2007). Como nosso estudo não promoveu uma intervenção com um grupo somente exercício físico, não é possível estabelecer qual das intervenções contribuiu de forma mais significativa para esta modulação. Já a análise do LDL é um pouco mais complexa, uma vez que a AHA delimita um valor ideal de 100 mg/dL e a SBC preconiza valores de acordo com faixas de risco. Em nossa verificação todos os grupos estavam acima do previsto pela AHA nas etapas 1 e 4, e estavam de acordo com o referencial da SBC se fossem enquadrados na faixa de baixo risco.

Com o objetivo de avaliar a possibilidade de que fatores intervenientes, externos ao protocolo experimental, atuassem modulando os resultados observados, procedemos a análise da aderência à dieta isenta de glúten entre CO e CEO, sendo que ambos demonstraram boa aderência.

O desenvolvimento da capacidade aeróbica a partir do protocolo de exercício físico foi verificado através do teste de VO_2 máx, sendo que houve um aumento significativo dos valores entre a etapa 1 e 4. Entretanto, a maioria dos participantes, 87,5%, manteve um desempenho no teste classificado como muito pobre. A meta-análise de Huang *et al* (2005) sugere que grandes aumentos do VO_2 máx estão relacionados à duração superior à 20 semanas, e intensidade dentro da faixa de 60 a 70% da capacidade máxima do VO_2 . Nosso protocolo

baseou sua intensidade basicamente pela frequência cardíaca, com a utilização esporádica da percepção de esforço, sendo que delimitamos uma faixa de treino entre 60 e 70% da frequência cardíaca máxima. Entretanto, a frequência cardíaca máxima não se equipara a predições a partir da frequência cardíaca reserva, $VO_{2\text{ reserva}}$ e $VO_{2\text{ máx}}$, (GARBER *et al.*, 2011) criando uma lacuna de intensidade entre a nossa proposta e os achados de Huang. Desta forma, acreditamos que nossa amostra não teve melhor desempenho neste parâmetro devido ao tempo de duração do protocolo, 12 semanas, e pela determinação da intensidade através da frequência cardíaca máxima.

Na análise longitudinal da PCR, CEO apresentou uma redução significativa a partir da etapa 3. A redução da PCR em CEO aconteceu de forma gradativa, sendo que a redução da etapa 4 ($P < 0,01$) foi mais expressiva que a etapa 3 ($P < 0,05$), sugerindo que um maior tempo de intervenção pode estar relacionado à melhores resultados. CO apresentou valor significativamente menor do que CEO na etapa 1, entretanto, no transcorrer das etapas não sofreu alterações significativas, assim como o grupo CTR. Ressaltamos que apesar de CO não ter apresentado uma redução significativa nos valores de PCR, o comportamento das médias durante as etapas demonstra um aumento seguido de uma estabilização, enquanto as médias de CTR apresentam um panorama de aumento. Os resultados são sugestivos de que o exercício físico aeróbico, associado à suplementação com óleo de peixe, apresenta maior capacidade de modular a PCR quando comparado à somente suplementação com óleo de peixe em celíacos, ou à ausência de intervenções em indivíduos não celíacos. Em uma análise dos participantes a partir da categorização de risco cardiovascular a partir da PCR (YEH E WILLERSON, 2003), observamos uma redução na distribuição de CEO nas classificações de risco moderado, 71,42% vs 57,14%, e risco alto 28,58% vs 14,28%, diferentemente de CO que apresentou um aumento no risco moderado, 20% vs 25%. Entretanto, CTR diminuiu de forma mais expressiva os valores de risco alto, 25% vs 8,9%, mesmo sem realizar nenhuma das intervenções. A análise longitudinal da PCR em CTR ainda demonstrou, assim como na análise transversal, uma correlação positiva com o %G nas etapas 1 e 4.

No que concerne à análise entre grupos de IL-6 tivemos uma redução no n amostral devido à quantidade de valores abaixo da sensibilidade do teste, ainda assim, observamos valores significativamente inferiores do grupo CO vs CTR na etapa 4.

A diminuição do n amostral devido à sensibilidade do teste também foi relatada por Bautista *et al* (2005) ao dosar IL-6 (redução de 15,4% da amostra) e TNF- α (redução de

46,6% da amostra) em 196 pessoas. A dificuldade em recrutar participantes e a quantidade de valores abaixo do detectável configuraram uma limitação para este estudo.

Entretanto, ao analisar os resultados de CEO nas etapas 1 e 4, percebemos um aumento de 50% na proporção de indivíduos com valores $<1,5$ pg/ml, enquanto CTR aumentou o número de indivíduos com IL-6 $>1,5$ pg/ml e CO não apresentou alterações. Tais dados sugerem que a suplementação com óleo de peixe associada ao exercício físico reduziu valores de IL-6. Essa redução não pôde ser testada estatisticamente em virtude da redução do n amostral de CEO entre as etapas 1 e 4, de 8 para 2, devido à redução de valores de IL-6 abaixo da sensibilidade do teste utilizado. Ademais, valores de IL-6 inferiores a 1,5 pg/ml estão relacionados à ausência de histórico de hipertensão e hipercolestrolomia, diabetes, tabagismo e maior frequência em exercícios físicos (BERMUDEZ *et al*, 2002).

Os resultados obtidos neste estudo em relação ao perfil inflamatório e suplementação com óleo de peixe divergem de parte da literatura no que concerne aos valores de IL-6 (TREBBLE *et al.*, 2003; RASIC-MILUTINOVIC *et al.*, 2007) e PCR (RASIC-MILUTINOVIC *et al.*, 2007) uma vez que não foram detectadas reduções intra grupos nas respectivas variáveis, mas uma diferença entre os grupos CTR e CO na IL-6 da etapa 4 (Gráfico 8). Ademais, nosso estudo apresentou uma correlação negativa entre IL-6 e PCR (Gráfico 13-B), dado que diverge da literatura (HEINRICH *et al.*, 1990; HENEY *et al.* 1992; OHZATO *et al.*, 1992; BO *et al.*, 2005; KISHIMOTO *et al.*, 2014). Tais observações podem estar associadas às diferentes concentrações de EPA e DHA, bem como a diferenças no tempo de intervenção entre os estudos. Em nosso estudo realizamos uma suplementação com 420 mg de EPA e 230 mg de DHA por dia, por um período de 12 semanas. Por outro lado, Gallai *et al* (1995) administrou dosagem superior em pacientes com esclerose múltipla, 3540 mg de EPA e 1560 mg de DHA, pelo dobro do período, 24 semanas, e obteve resultados expressivos na redução de IL-1 β e TNF- α , moléculas relacionadas à expressão de IL-6. Tais dados são sugestivos da existência de uma relação entre dosagem e tempo de suplementação para a obtenção de modulações significativas em tais parâmetros. Entretanto, Trebble *et al* (2003) também interviu por 12 semanas, em homens saudáveis, e usou desde 300 mg de EPA + DHA, uma concentração inferior a do nosso estudo, até 600 e 900mg de EPA e DHA, e obteve resultados significativos independente da dosagem e tempo de avaliação. Ademais, Rasic-Milutinovici *et al* (2007) verificaram redução significativa de TNF- α , PCR e IL-6 ($p=0.01$, $p=0.001$, $p=0.001$ respectivamente) com dosagem de óleo de peixe similares às do presente estudo, 2,4 gramas por dia (o trabalho não especifica a concentração de EPA e DHA,

informando apenas a proporção de 2:1), por período inferior a 8 semanas. Outros fatores com potencial para interferir no resultado dos parâmetros inflamatórios na amostra do presente estudo são as limitações alimentares e quadros de má absorção de nutrientes que caracterizam a população Celíaca (CATASSI *et al.*, 1994; GONZALES *et al.*, 1995; CAPRISTO *et al.*, 2000; SOLLID, 2002). Entretanto, o estudo de Van Hess *et al* (2014) constatou que 71 pacientes celíacos com dieta isenta de glúten, comparados a 31 pessoas saudáveis, apresentaram ingestão similar de EPA e DHA durante a dieta. Em adição, os estudos de Siguel e Lerman (1996) e Chambrier *et al* (2002) observaram que a concentração serológica de EPA é igual, e de DHA é significativamente superior em celíacos comparados à indivíduos controle. Dessa forma, o conjunto de dados atualmente disponíveis na literatura são sugestivos de que a dosagem de EPA e DHA e o tempo de suplementação do presente estudo, bem como as características fisiopatológicas da doença celíaca não caracterizariam necessariamente fatores limitantes para a manifestação dos efeitos anti-inflamatórios do óleo de peixe.

6. CONCLUSÕES

Nos parâmetros metabólicos, a amostra de celíacos apresentou maior proporção de indivíduos com valores de LDL superiores ao recomendado pela *American Heart Association*. Nos parâmetros antropométricos apresentou valores mais baixos na variável massa livre de gordura, maior proporção de indivíduos na classificação peso normal e obesidade severa, e menor proporção no sobrepeso e obesidade (IMC). Maior proporção de indivíduos nas classificações de risco coronariano alto e muito alto, e menor proporção no baixo e moderado (RCQ), além de correlação positiva entre massa corporal e percentual de gordura. Nos parâmetros inflamatórios apresentou maior proporção de indivíduos no risco coronariano baixo, moderado e alto (PCR), correlação positiva entre PCR e percentual de gordura, bem como correlação negativa entre IL-6 e massa livre de gordura.

Ao analisar celíacos submetidos ao protocolo de suplementação com óleo de peixe, ao final do período experimental, detectou-se nos parâmetros antropométricos redução na proporção de indivíduos na classificação de risco alto e muito alto (RCQ). Não foram detectadas alterações nos parâmetros metabólicos. Nos parâmetros inflamatórios, celíacos apresentaram menores valores de IL-6, e um aumento na proporção de indivíduos na classificação de risco moderado (PCR).

Celíacos submetidos aos protocolos de suplementação com óleo de peixe e exercício físico aeróbico, ao final do período experimental, não apresentaram alterações nos parâmetros antropométricos. Nos parâmetros metabólicos verificou-se aumento do $VO_{2\text{máx}}$. Nos parâmetros do perfil inflamatório detectou-se redução significativa dos valores de PCR e IL-6, além de redução na proporção de indivíduos nas classificações de risco moderado e alto (PCR).

O conjunto de dados obtidos neste trabalho diverge da literatura no que concerne a parâmetros morfofisiológicos e imunometabólicos em indivíduos celíacos. Isoladamente, a suplementação com óleo de peixe não promoveu alterações nas variáveis antropométricas e metabólicas, entretanto, nas variáveis inflamatórias, promoveu diferença estatística nos valores de interleucina 6. Quando a suplementação com óleo de peixe foi associada ao exercício físico aeróbico foi possível detectar redução significativa da proteína c-reativa, e de indivíduos na faixa indetectável de interleucina 6, caracterizando uma intervenção com potencial corretivo e preventivo em relação à distúrbios associados à inflamação crônica.

A ausência de um grupo submetido apenas à prática e exercício não permite discriminar entre os efeitos biologicamente dependentes de associação entre as intervenções e aqueles dependentes exclusivamente do exercício físico.

Estudos são necessários para esclarecer o impacto de fatores limitantes no desenho experimental desta pesquisa, tais como: a) composição qualitativa e quantitativa dos grupos; b) critérios de inclusão mais precisos em relação ao tempo de diagnóstico da doença celíaca; c) mensurações complementares da eficiência dos protocolos; e d) Testes com maior sensibilidade para detecção de valores de interleucina 6.

7. REFERÊNCIAS

AGA. American Gastroenterological association. Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of celiac disease. **Gastroenterology**. v.131, No.6, p.1977-80, 2006.

AINSWORTH, B. E., et al. Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.32, No.9, p.S498-S516, 2000.

ANTUNA-PUENTE, B., et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes Metabolism**. v.34, No.1, p. 2-11, 2008.

ANTY, R., et al. the inflammatory c-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, type 2 diabetes, and nash. *American Journal of Gastroenterology*. v.101, No.8, p.1824-1933, august, 2006.

AKIRA, S.; KISHIMOTO, T. IL-6 and NF-IL6 in Acute-Phase Response and Viral Infection. **Immunological Reviews**. No.127, p.25-50, 1992.

ANDRADE, P. M. M., et al. Effects of the fish-oil supplementation on the immune and inflammatory responses in elite swimmers. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v.77, p.139–145, March, 2007.

BALAKIREVA A. V.; ZAMYATNIN A. A. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. **Nutrients**. v.8, No. 10, p. 644, october, 2016.

BALDUCCI, S., et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. **Nutrition, Metabolism & cardiovascular Diseases**. v.20, p.608-617, april, 2010.

BARDELLA, M. T.; et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. **Hepatology**. v.22, No.3, p.833-6, september, 1995.

BARDELLA, M. T., et al. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet1–3. **American Journal of Clinical Nutrition**. v.72, 937–9, 2000

BARERA, G., et al. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study1, 2. **American Journal of Clinical Nutrition**. v.72, p.71–5, 2000.

BAUTISTA, L, E., et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. **Journal of Human Hypertension**. v.19, p.149-154, 2005.

BERMUDEZ, E. A., et al. Interrelationship Among Circulating Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Traditional Cardiovascular Risk Factors in Women. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. v.22, p.1668-1673, 2002.

BERNE E LEVY. **Fisiologia**. 6. Edição. Rio de Janeiro. Elsevier, 2009.

BJÖRNTORP, P., SJÖSTRÖM, L. Carbohydrate storage in man: speculations and some quantitative considerations. **Metabolism**. v.12, No.2, 1853-65, December, 1978

BO, M., et al. Body fat and C-reactive protein levels in healthy non-obese men. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*. v.14, p.66-72, 2004.

BODE, S., et al. Body composition and calcium metabolism in adult treated coeliac disease. **Gut**. v.32, p.1342-1345, 1991.

BORG, G. **Escalas de Borg para a dor e o esforço percebido**. São Paulo: Manole, 2000.

BRAMBILLA, P., et al. Changes of body mass index in celiac children on a gluten-free diet. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**. v.23, p. 177-182, 2013.

BRAR, P., et al. Change in Lipid Profile in Celiac Disease: Beneficial Effect of Gluten-Free Diet. **The American Journal of Medicine**. v. 119, No 9, September, 2006.

BRITO, C. J., et al. Exercício físico como fator de prevenção aos processos inflamatórios decorrentes do envelhecimento. **Motriz**. v.17, No.3, p.544-555, julho/setembro, 2011.

CALDER, P. C. n-3 Fatty Acids, Inflammation, and Immunity – Relevance to postsurgical and critically ill patients. **Lipids**. v.39, No.12, p. 1147-1162, december, 2004.

CALDER, P. C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. **American Journal of Clinical Nutrition**. v.83, p.1505S-19S, 2006.

CAPRISTO, E., et al. Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.72 (1), p.76-81, august, 2000.

CAPRISTO E., et al. Reduced plasma grehlin concentration in celiac disease after gluten free diet treatment. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. v.40, p.430-436, 2005.

CAPRISTO, E., et al. Increased Serum High-density Lipoprotein-Cholesterol Concentration in Celiac Disease After Gluten-free Diet Treatment Correlates With Body Fat Stores. **Journal of Clinical Gastroenterology**. v.43, No 10, november/december, 2009.

CARBONE, M. C., et al. Body composition in coeliac disease adolescents on a gluten-free diet: a longitudinal study. **Acta Diabetol**. v.40, p.S171–S173, 2003.

CARVALHO, T. D., et al. Posição oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: atividade física e saúde. **Revista Brasileira de Medicina Esportiva**. v.2, No.4, p.79-81, outubro/dezembro, 1996.

CATASSI, C., et al. Celiac disease in the year 200: Exploring the iceberg. **Lancet**, v.343, p.200-203, january, 1994.

CATASSI, C., et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. **Nutrients**. v.7, p. 4966–4977, 2015.

CHAMBRIER, C., et al. Specific changes in n-6 fatty acid metabolism in patients with chronic intestinal failure, **Clinical nutrition**. v.21, p. 67-72, 2002.

CHAU, G. Y., et al. Serum interleukin-10 but not interleukin-6 is related to clinical outcome in patients with resectable hepatocellular carcinoma. **Annals of surgery**. v.231, No 4, p.552-558, april, 2000.

CHURRUCA I., et al. Analysis of Body Composition and Food Habits of Spanish Celiac Women. **Nutrients**. v.7, p.5515-5531, 2015.

CLOT, F.; BABRON, M. Genetics of celiac disease. **Molecular genetics and metabolism**. v.71, p.76-80, September, 2000.

CONNOR, W. E. Importance of n3 fatty acids in health and disease. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.71 (supply), p.171S–5S, march, 2000.

COUET, C., et al. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. **International Journal of Obesity**. v. 21, p.637±643, 1997.

CRAIG, C. L., et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medical Science Sport and Exercise**. v.35, p.1381-1395, august, 2003.

CROISIER, J. L., et al. Effects of training on exercise-induced muscle damage and interleukin 6 production. **Muscle Nerve**. v.22, No. 2, p.208-212, February, 1999.

DICKEY, W.; KEARNEY, N. Overweight in Celiac Disease: Prevalence, Clinical Characteristics, and Effect of a Gluten-Free Diet. **American Journal of Gastroenterology**. v.101, p.2356–2359, 2006.

DINARELLO, C. A. Pró inflammatory cytokines. **Chest**. v.118, No.2, p.503-508, 2000.

DI SABATINO, A.; CORAZZA, G. R. Coeliac disease. **Lancet**. v.373(9673), p.1480-93, april, 2009.

DRENTH, J. P., et al. Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF- α and IL-1b production. **Journal of Applied Physiology**. v.79, p.1497–1503, 1995.

DUARTE, M. F.S.; DUARTE, C. R. Validade do teste aeróbico de corrida de vai-e-vem de 20 metros. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**. v.9, n.3, p.07-14, julho, 2001.

DUERENBERG, P., et al. Body mass index as a measure of body fatness: Age and sex specific prediction formulas. **The British Journal of Nutrition**. v.65, No. 2, 105-114.

DUERKSEN, D, R.; LESLIE, W. D. Longitudinal Evaluation of Bone Mineral Density and Body Composition in Patients With Positive Celiac Serology. **Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health**. v. 14, No. 4, p.478-483m, 2011.

DUNLOP, R. J.; CAMPBELL, C. W. Cytokines and advanced cancer. **Journal of Pain and Symptom Management**. v.20, No.3, September, 2000.

FASANO, A.; CATASSI, C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. **Gastroenterology**, v.120, p.636–51, february, 2001.

FASANO A., et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Report on Celiac Disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**. v.47 No.2, p.214–219, august, 2008.

FASANO, A.; CATASSI, C. Celiac disease. **New England Journal of Medicine**. v.367, No.25, p.2419- 2426, december, 2012.

FORD, E. S. Does Exercise Reduce Inflammation? Physical Activity and C-Reactive Protein Among U.S. Adults. **Epidemiology**. v.13, No.5, p.561-568, november, 2002.

FLORÉN C.H.; ALM, P. Defective synthesis of apolipoprotein A-I in jejunal mucosa in coeliac disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**. v.23, No.7, p856- 86, march, 1988.

GALLAI, V., et al. Cytokine secretion and eicosanoid production in the peripheral blood mononuclear cells of MS patients undergoing dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids. **Journal of Neuroimmunology**. v.56, No.2, p.143-153, February, 1995.

GANDOLFI, L., et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. **American Journal of Gastroenterology**. v.95, No.3, p.689-92, march, 2000.

GARBER, C. E., et al. Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory, Musculoskeletal, and Neuromotor Fitness in Apparently Healthy Adults: Guidance for Prescribing Exercise. **Medicine & science in sports & exercise**. v.43, No.7, p.1334-1339, 2011.

GARROW, J. S.; SUMMERBELL, C. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. v.49, No. 1, p.1-10, february, 1995.

GARROTE, J. A., et al. IL6, IL10 and TGFB1 gene polymorphisms in coeliac disease: differences between DQ2 positive and negative patients. **Allergologia e Immunopathologia**. v.33, p.245–9, 2005.

WOOLLEY, N. Cytokine gene polymorphisms and genetic association with coeliac disease in the Finnish population. **Scandinavian Journal of Immunology**. v.61, p.5-6, 2005.

GEBAUER, S. K., et al. n3 Fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.83, p.1526S–35, june, 2006.

GLEESON, M., et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature**. v.11, p.607-616, august, 2011.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

GOLDHAMMER, E., et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients **International Journal of Cardiology**. v.100, No.1, p.93-99, april, 2005.

GONZALES, D., et al. Body Composition and Bone Mineral Density in Untreated and Treated Patients With Celiac Disease. **Bone**. v. 16, No. 2, p.231-234, february, 1995.

GRAY, P., et al. Fish oil supplementation augments post-exercise immune function in young males. **Brain, Behavior, and Immunity**, v.26, p1265–1272, november, 2012.

GRUNDY, S. M., et al. Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**. 2018

HALLERT, C., et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. v.16, p.1333–1339, july, 2002.

HAN, T. S., et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. **British Medical Journal**. v.311, p-1401-1405, november, 1995.

HEINRICH, P. C., et al. Interleukin-6 and the acute phase response. **Biochemical Journal**. v.265, p.621–636, 1990.

HENEY, D., et al. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. **The Journal of Infectious Diseases**. v.165, p.886–890, 1992.

HERMSDORFF, H. H. M.; MONTEIRO, J. B. R. Gordura Visceral, Subcutânea ou Intramuscular: Onde Está o Problema? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. v.48, No.6, dezembro, 2004.

HILL I. D., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the north american society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. **Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition**. v.40, No.1, p.1-19, january, 2005.

HILL, A. M., et al. Combining fish-oil supplements with regular aerobic exercise improves body composition and cardiovascular disease risk factors. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 85, No.5, p.1267–1274, may, 2007.

HOFFMAN, S. R., et al. IL-10 promoter haplotypes may contribute to altered cytokine expression and systemic inflammation in celiac disease. **Clinical Immunology**. v.190, p.15-21, february, 2018.

HUANG, G., et al. controlled endurance exercise training and VO_{2max} changes in older adults: a meta-analysis. **Preventive cardiology**. v.8, p.217-225, 2005.

INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. Washington (DC): National Academy Press; 2005.

IPAQ. Guidelines for Data Processing and Analysis of International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-Short and long forms. November, 2005. Disponível em: <pt.scribd.com/document/92677948/IPAQ-Scoring>. Acesso em: 10 de agosto de 2017.

JACKSON A. S.; POLLOCK M. L. Generalized equations for predicting body density of men. **British Journal of Nutrition**. v.40, No.3, p.497-504, 1978.

JAMNIK, J., et al. Biomarkers of cardiometabolic health and nutritional status in individuals with positive celiac disease serology. **Nutritional and health**. v.24, No.1, p. 37-45, December, 2017.

KABBANI, T. A., et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease disease treated with the gluten-free diet. **Alimentary Pharmacology Therapy**. v.35, p.723-729, february, 2012.

KADOGLU, N. P., et al. Exercise reduces resistin and inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes. **Diabetes care**. v.30, No.3, p.719-721, march, 2007.

KAGNOF, M. F. Institute Medical Position Statement on the diagnosis and management of celiac disease. **Gastroenterology**. v.131, No.8 p.1977-1980, august, 2006.

KARVONEN, M. J., et al. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. **Annales Medicinae Experimentalis Et Biologiae Fenniae**. v.35, No.3, p.307-15, 1957.

KEMPPAINEN, T., et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. **Bone**. v. 24, No.3, p.249-255, march, 1999.

KIM, S. M., et al. Innate immunity: Actuating the gears of celiac disease pathogenesis. **Best Practices in Research Clinical Gastroenterology**. v.29, No.3, p.425-435, juny,2015.

KEMPPAINEN, T., et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. **Bone**. v. 24, No.3, p.249-255, march, 1999.

KISHIMOTO, T.; TANAKAB, Toshio. Interleukin 6. **Encyclopedia of Inflammatory Diseases**. p.1-8, 2014.

KLEINER, G., et al. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. **Mediators of inflammation**. February, 2013.

KODAMA, S., et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Archives of internal medicine*. v.167, No.10, p.999-1008, may, 2007

KOHUT, M. L., et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of β -blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. **Brain, Behavior and Immunity**. v.20, No.3, p.201-209, may, 2006.

KOSTER, A., et al. Does the Amount of Fat Mass Predict Age-Related Loss of Lean Mass, Muscle Strength, and Muscle Quality in Older Adults? **The Journals of Gerontology: Series A**.v.66, No.8, p. 888–895, august, 2011.

KUK, J. L., et al. Age-related changes in total and regional fat distribution. **Ageing Research Reviews**. v.8, p.339–348, 2009.

KURPPA, K., et al. Benefits of a Gluten-free diet for Asymptomatic Patients with Serologic Markers of Celiac Disease. **Gastroenterology**. 6 may, 2014.

LE, U, G., et al. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. **European Journal of Clinical Nutrition**. v. 55, p. 663–672, july 2001.

LEFFLER, D. A., et al. A Simple Validated Gluten-Free Diet Adherence Survey for Adults With Celiac Disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v.7, p.530-536, may, 2009.

LÉGER, L. A., et al. The multistage 20-meter shuttle run test for aerobic fitness. **Journal of Sports Sciences**, v.6, n.93, p.101. 1988

LEONARD, M., et al. Genetics and celiac disease: the importance of screening. **Gastroenterology and Hepatology**. v.9, No.2, p.209-15, february, 2015.

LEONARD, M., et al. Celiac Disease and Nonceliac gluten sensitivity: A review. **Journal of American Medical Association**. v.318, No.7, august, 2017.

LORENZO, A. D., et al. Assessment of Body Composition by Bioelectrical Impedance in Adolescent Patients with Celiac Disease. **The American Journal of Gastroenterology**. v. 94, No. 10, 1999.

LUDVIGSSON, J. F., et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. **Gut**. v.62, No.1, p.43-52, 2013.

MACKAY, I., et al. The Immune System: First of Two Parts. **The New England Journal of Medicine**. v.343, No. 1, p.37-50, july, 2006.

MAGALHÃES, M. E. C. Novas Metas de Colesterol da Diretriz de Dislipidemia da SBC. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. v. 30, No 6, p.466-468, 2017.

MALANDRINO, N., et al. Metabolic and nutritional features in adult celiac patients. **Digestive diseases**, v.26, p.128–133, april, 2008.

MAUTALEN, C., et al. Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism, and body composition in untreated celiac disease patients. **American Journal of Gastroenterology**. v.92, No. 2, p.313-8, february, 1997.

MANAVALAN, J. S., et al. Serum cytokine elevations in celiac disease: Association with disease presentation. **Human Immunology**, v.71, p.50–57, september, 2010.

MATSUDO, S., et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de variabilidade e reprodutibilidade no Brasil. **Atividade Física e Saúde**. v.6, No. 2, p.5-18, 2001.

MELO, S. B. C., et al. Prevalence and Demographic Characteristics of Celiac Disease Among Blood Donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. **Digestive Diseases and Sciences**. v. 51, No. 5, p.1020-1025, may, 2006.

MENDHAM, A. E., et al. Effects of mode and intensity on the acute exercise-induced IL-6 and CRP responses in a sedentary, overweight population. **European Journal of Applied Physiology**. v.111, No. 6, p.1035-45, june, 2011.

MOHN, A., et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes: importance of hypoglycemia. **Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition**. v.32, p.37–40, january, 2001.

MOUDOVEANU, A. I., et al. Exercise elevates plasma levels but not gene expression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in blood mononuclear cells. **Journal of applied Physiology**. v.89, No. 4, p.1499-1504, october, 2000.

MOZAFARRIAN, D.; RIMM, E. B. Fish intake, contaminants, and human health. Evaluating the risks and benefits. **Journal of American Medical Association**. v. 296, No. 15, p. 1885-90, october, 2006.

NICKLAS, B. J.; BRINKLEY, T. E. Exercise Training as a Treatment for Chronic Inflammation in the Elderly. **Exercise and Sport Sciences Reviews**. v.37, No.4, p. 165-170, october, 2009.

NIEMAN, D. C., et al. Post-Exercise Skeletal Muscle Glycogen Related to Plasma Cytokines and Muscle IL-6 Protein Content, but not Muscle Cytokine mRNA Expression. **Frontiers in nutrition**. v.9, p.2-27, september, 2015.

NOREEN, E. E., et al. Effects of supplemental fish oil on resting metabolic rate, body composition, and salivary cortisol in healthy adults. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**. v.7, No.31, 2010.

OSTROWSKI, K. A trauma-like elevation in plasma cytokines in humans in response to treadmill running. **Journal of Physiology**. v.508, p.949–953, 1998.

OSTROWSKI, K., et al. Pro and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. **Journal of Physiology**. v.515, p.287–291, 1999.

OSTROWSKI, K., et al. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans— effect of intensity of exercise. **European Journal of Applied Physiology**. v.83, p.512–515, 2000.

OUELLET, V., et al. Dietary cod protein reduces Plasma C-Reactive protein in insulin-resistant men and women. **The Journal Of Nutrition**. v.12, p.2386-91, december, 2008.

OHZATO, H., et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammation status: Detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. **Surgery**. v.111, p.201–209, 1992.

PAI, J. K., et al. Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. **New England Journal of Medicine**. v.351, No.25, p.2599–2610. 2004.

PASSANANTI, V., et al. Bone mass in woman with celiac disease: Role of exercise and gluten-free diet. **Digestive and liver Disease**. v.44, p.379-383, January, 2012.

PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. **Essays in Biochemistry**. v.42, p.105-117, 2006.

PETERSEN, A. M. W.; PEDERSEN, B. K. Anti-inflammatory effects of exercise. **Journal of applied physiology**, v.98, p.1154-1162, april, 2006.

PEREIRA, M. R. G., et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. **World Journal of Gastroenterology**. v.12, No. 40, p. 6546-6550, october, 2006.

PIETZAK, M. M. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. **Gastroenterology**. v.128, No.4, p.S135-S141, april, 2005.

PIESTRZENIEWICZ, k., et al. Relation of c-reactive protein to obesity, adipose tissue hormones and cardiovascular risk factors in men treated with early percutaneous intervention in course of acute myocardial infarction. **Neuro endocrinology letters**. v.28, no.4, p.427-432, august, 2007.

PINHEIRO, A. B. V. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 6ª Edição. São Paulo: Atheneu; 2004

PYNNÖNEN, P., et al. Is coeliac disease prevalent among adolescent psychiatric patients? **Acta Paediatrica**. v.91, p.657–9, june, 2002.

RASIC-MILUTINOVICI, Z., et al. Effects of N-3 PUFAs Supplementation on Insulin Resistance and Inflammatory Biomarkers in Hemodialysis Patients. **Renal Failure**. v.29, p.321–329, 2007.

REA, F., et al. Restoration of Body Composition in Celiac Children after One Year of Gluten Free Diet. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**. v.23, Issue 4, p.408-412, November, 1996.

REILLY, N. R., et al. celiac disease in normal-weight and overweight children: Clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. **The Journal of Pediatric Gastroenterology**. v.53, No.5, p.528-531, november, 2011.

RODAKCI, C. L. N. **Efeito da atividade física associada à suplementação de óleo de peixe sobre a resposta neuromuscular e imunitária de idosas**. 2012. 167f. Tese (Doutorado em Educação Física) – Setor de ciências biológicas, Universidade Federal do Paraná. Curitiba.

ROSS, S. M. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Effects on inflammation in mood disorders. **Holistic nursing practice**. v.29, No.4, p.245–247, july/august, 2015.

SANTOS, A. P. A.; et al. Doença celíaca: Caminhos para o diagnóstico. **Revista de Medicina de Minas Gerais**. v.24(3), p.381-387, outubro, 2014.

SCHICHUN, D., et al. Does fish oil have an anti-obesity effect in an overweight/obese adults? A meta-analysis of randomized controlled trials. **Plos One**. v.10, No.11, november, 2015.

SCHUPPAN D., et al. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. **Gastroenterology**, v.137, No.6, p. 1912-33, december, 2009.

SDEPANIAN, V. L.; et al. Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. **Jornal de Pediatria do Rio de Janeiro**. v.77, No.2, p.131-8, 2001.

SIGUEL, E. N; LERMAN, R. H.. Prevalence of essential fatty acid deficiency in patients with chronic gastrointestinal disorders. **Metabolism: Clinical and experimental**. v.45, p. 12-23, 1996.

SINGH, P., et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**. v.16, No. 6, p. 823-836, june, 2018.

SILVA, T. G.; FURLANETTO, T. W. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56, No.1, p.122-6. 2010.

SILVA, M. M. D. S., et al. Perfil antropométrico de pacientes com doença celíaca atendidos pelo Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**. v.24, p.457-463, 2014.

SMECUOL, E., et al, 1997. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. **American Journal of Gastroenterology**. v.92, No. 4, April, 1997.

SOLLID, L. M., et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ a/β heterodimer. **Journal of Experimental Medicine**. v.169, p.345-350, 1989.

SOLLID, L. M.; THORSBY, E. HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic Mapping and role in pathogenesis. **Gastroenterology**. v.105, No.3, p. 910-922, september, 1993.

SOLLID, L. M. Coeliac disease: Dissecting a complex inflammatory disorder. **Nature**, v.2 p.647-655, september, 2002.

SPRENGER, H., et al. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running. **Clinical Immunology Immunopathology**. v.63, No.2, p188-195, may, 1992.

STARKIE, R. L., et al. Effect of prolonged submaximal exercise and carbohydrate ingestion on monocyte intracellular cytokine production in humans. **Journal of Physiology**. v.528, p.647-655, 2000.

STARKIE, R. L., et al. Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. **Journal of Physiology**. v.533, p.585-591, 2001.

SWAIN, D. P. Relationship between % heart rate reserve and % VO₂ reserve in treadmill exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v.30, No.2, p.318-321, February, 1998.

TAYAL, V.; KALRA, B. S. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics – An update. **European Journal of pharmacology**. v.579, p.1-12, 2008.

TEITELBAUM, J.E.; WALKER, W.A. Review: the role of omega 3 fatty acids in intestinal inflammation. **Journal of Nutritional Biochemistry**. v.12, p. 21-32, 2001.

TETZLAFF, W, F., et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease in recently diagnosed celiac disease patients. **World Journal of Cardiology**. v.9, No.5, p. 448-456, 2017.

THOMAS, S., et al. Revision of the Physical Activity Readiness Questionnaire (PAR-Q). **Canadian Journal of Sports Science**. v.17, p.338-345, 1992.

THOMPSON, F. E.; BYERS, T. Dietary assessment resource manual. **Journal of Nutrition**. v.124, No.11, p.2245S-2317S, 1994.

TODD, J., et al. Reference range and short- and long-term biological variation of interleukin (IL)-6, IL-17A and tissue necrosis factor-alpha using high sensitivity assays. **Cytokine**. v.64, p.660-665, october, 2013.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. v. 92, No.3, p. 347-55, 2004;

TREBBLE, T., et al. Inhibition of tumour necrosis factor- α and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. **British Journal of Nutrition**. v.90, p.405-412, march, 2003.

TRINKA, G., et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. **Nature Genetics**. v.43, No.12, December, 2011.

TSOUKALAS, D., et al. Application of metabolomics part II: Focus on fatty acids and their metabolites in healthy adults. **International Journal of Molecular Medicine**. v.43, No. 1, p.233-242, November, 2018.

ULLUM, H., et al. Bicycle exercise enhances plasma IL-6 but does not change IL-1a, IL-1b, IL-6, or TNF- α pre-mRNA in BMNC. **Journal of Applied Physiology**. v.77, p.93-97, 1994.

UNICAMP. **Tabela brasileira de composição de alimentos**. NEPA – UNICAMP.- 4. Edição, revisada e ampliada. – Campinas. 2011

VALENTE, F. X. **Avaliação dos fatores de risco para doenças cardiovasculares em portadores de doença celíaca**. 2013. 152 f. Dissertação (Pós-graduação em Ciência da Nutrição) – Universidade Federal de Viçosa. Viçosa.

VAN HEEL, D, A., et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring il2 and il21. **Nature Genetics**. v.39, no.7, p.827-829, july, 2007.

VAN HEES, N, J, M., et al. DHA serum levels were significantly higher in celiac disease patients compared to healthy controls and were unrelated do depression. **Public library od science**. v.9, No.5, 2014.

WAGNER, D. R.; HEYWARD, V. H. Techniques of body composition assessment: A review of laboratory and field methods. **Research quarterly for exercise and sport**. v.70, No. 2, p.135-139, june, 1999.

WEI, J., et al. Increase of plasma il-6 concentration with age in healthy subjects. **Life Sciences**. v.51, p. 1953-1956, october, 1992.

WEST, J., et al. Risk of vascular disease in adults with diagnosed celiac disease: a population-based study. **Alimentary Pharmacology Therapy**. v.20, p.73-79, 2004.

WHO, World Health Organization. Consultation on obesity. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic**. Geneva. Switzerland: Division of Non Communicable diseases, Program of Nutrition, family and reproductive. 1998.

WILLET, W. C. **Nutritional epidemiology**. 2 ed. Oxford: Oxford University Press; 1998.

YEH, E. T. H; WILLERSON, J. T. Coming of age of c-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. **Circulation**. v.107, p.370-372, 2003.

APÊNDICE A – REVISÃO SOBRE COMPOSIÇÃO CORPORAL

Title: Body composition in celiac disease patients

Running title: Body composition in celiac disease

Author names: Allysson Costa^{1,2}; Gleisson A. P. de Brito¹.

Author affiliations: ¹ Laboratory of Physiology and Developmental Biology – Federal University of Latin American Integration - UNILA. Paraná. Brasil.

Corresponding author: ² Corresponding author: Email address: allyssoncostaa@gmail.com; Telephone: +5544998147303.

Conflicts of interest: ¹⁻² No conflicts of interest.

All source of support: Federal University of Latin American Integration - UNILA. Paraná. Brasil.

Word Count for the entire manuscript: 6166

Number of figures: 0

Number of tables: 8

List of abbreviations:

BMI – Body mass index;

BM – Body mass;

BF – Body Fat;

BMD – Bone mineral density;

BMC – Bone mineral content;

FFM – Fat free mass;

WGFD – Celiac disease patients without a gluten-free diet;

GFD – Celiac disease patients with a gluten-free diet;

TtG – Antitransglutaminase antibodies;

IgA – Imunoglobulin A;

DEXA – Dual-Energy X-Ray;

ST – Skinfold thickness;

BIA – Bioimpedance;

ID – Isotope dilution.

1 **Abstract:**

2

3 This review compiled body composition data from 29 original articles, published between
4 1995 and 2015, corresponding to a total sample of 6368 celiac disease subjects. Body mass
5 index (BMI) was the main parameter for measuring body composition (82,1%), followed by
6 body mass (BM) (78.6%), body fat (BF) (51.7%), bone mineral density (BMD) and bone
7 mineral content (BMC) (46.4%), and fat free mass (FFM) (44.8%). The main evaluation
8 method was dual x-ray absorptiometry (83.3%), followed by bioimpedance (16.6%), skinfold
9 thickness (16.6%), and isotope dilution (5.5%). The compilation suggests that celiac disease
10 patients without a gluten-free diet (WGFD) and celiac disease patients with a gluten-free diet
11 (GFD) show a lower BM than the control group, with inconclusive data about WGFD versus
12 GFD. BMI is lower in WGFD versus the control group, GFD versus the control group and
13 WGFD versus GFD. We observed lower values of FM and FFM in WGFD versus the control
14 group and GFD versus the control group and no difference between WGFD versus GFD.
15 BMD and BMC are lower in WGFD versus GFD and GFD versus the control group, with
16 inconclusive data about WGFD versus GFD.

17

18 **Keywords:** Celiac disease, body composition, anthropometry, small bowel disease, gluten.

19 1. INTRODUCTION

20

21 1.1 CELIAC DISEASE

22 Celiac disease is a chronic autoimmune illness that manifests itself in individuals with
23 a genetic predisposition with environmental interaction.¹ It is characterized by an
24 inflammatory condition as a consequence of the body's difficulty to process gluten proteins
25 from wheat, barley and rye.²⁻⁴ Epidemiological research reveals a prevalence of 1:100 (1%) in
26 the United States population, with a variation between 1:140 (0,71%) and 1:80 (1,25%).³ The
27 previous review by Fasano *et al* (2008) estimated that celiac disease is one of the most
28 frequent genetic disorders, affecting 0.5% to 1% of the world population. However, its
29 diagnosis can be outdated, since its clinical presentation overlaps with other more common
30 conditions.

31 Celiac disease manifests itself clinically in five ways: 1) Classic: Small bowel mucosal
32 malabsorption, chronic diarrhea, abdominal distension, abdominal pain, weight loss and
33 flatulence; 2) Atypical: the most common display of the disease, in which there is an absence
34 or few gastrointestinal symptoms, iron deficiency anemia, osteoporosis or osteopenia,
35 infertility and short stature; 3) Silent: asymptomatic, with a casual, histological or serological
36 diagnosis; 4) Latent: A) Individuals who are responsive to a gluten-free diet with a normal
37 histology and elevated intraepithelial lymphocytes; B) Normal small bowel mucosa, without
38 restriction to gluten, with subsequent development of celiac disease; 5) Refractory: patients
39 with celiac disease who do not respond to a gluten-free diet.⁴

40 Each manifestation has its own characteristics, from gastrointestinal symptoms⁵ to
41 metabolic alterations^{6,7} and body composition changes,⁸⁻¹⁰ mostly due to the unsatisfactory
42 absorption of nutrients as a consequence of small bowel inflammation.^{5,11}

43 The diagnosis of celiac disease is based on clinical manifestations, serological and
44 histological laboratory tests from small bowel biopsies.¹² It is accepted that serological
45 markers from tissue antitransglutaminase antibodies (TtG), immunoglobulin A (IgA) and anti-
46 endomysium are sensitive and specific to the initial celiac disease diagnosis.^{3,13} There is good
47 evidence of a relationship between mucosal villi atrophies in the small intestine and the
48 histopathological characteristics of the disease, and for this reason, a duodenal biopsy is
49 recommended for diagnosis confirmation.¹³ The only treatment for celiac disease is a gluten-
50 free diet,^{14,15} and patients with good adherence to it may present a body composition similar
51 to healthy subjects.¹⁶ However, parallel studies suggests that, compared to the control group,
52 celiac patients with adherence to a gluten-free diet may still present decreased values in body
53 composition.^{8,10,17-19}

54 Considering the impact of celiac disease on metabolism and body composition, we
55 now proceed to review these subjects, and analyze data from experimental and
56 epidemiological research.

57

58 1.2. METABOLIC AND ANTHROPOMETRIC ALTERATIONS IN CELIAC DISEASE 59 PATIENTS

60 The immunological process of celiac disease, triggered by gluten, leads to a chronic
61 inflammatory response, resulting in lesions associated with atrophy in the small bowel
62 mucosal villi,² that results in unsatisfactory nutrient absorption, including fatty acids, iron,
63 transferrin, glucose, electrolytes, vitamins, folic acid and calcium.^{18,20,21} As a consequence,
64 short stature, muscular fatigue, iron deficiency anemia, hypovitaminosis (A, B12, D, K),
65 muscle fatigue,^{5,8,18} bone mineral content reduction,^{9,22} osteoporosis,²³ among other intestinal
66 symptoms⁵ may occur. Furthermore, celiac disease patients oxidize more carbohydrates as an
67 energy source, probably due to the insufficient absorption of nutrients by the small bowel

68 mucosa.⁸ Bode *et al* (1991) compared healthy subjects and celiac disease individuals with
69 good adherence to a gluten-free diet. Celiac disease patients had a lower body mass index, a
70 lower body fat percentage and a lower bone mineral content in the spine and forearms.
71 Gonzales *et al* (1995) analyzed women with celiac disease, between 20 and 60 years, with or
72 without a gluten-free diet, and compared them to a control group of women of the same age.
73 Women with celiac disease, in both groups, had a lower body mass index and height
74 compared to the control group, and women with celiac disease without a gluten-free diet
75 presented a lower body mass index than those on a gluten-free diet, as well as a lower body
76 fat and fat free mass than the control group. Capristo *et al* (2000), when analyzing adult
77 patients with celiac disease, with a mean age of 29.9 ± 7.6 years, found that those on a gluten-
78 free diet presented a lower body mass, fat and fat free mass than the control group, with such
79 parameters even lower in individuals without a gluten-free diet when compared to the control
80 group. The research of Bardella *et al* (2000), with 71 celiac disease individuals without a
81 gluten-free diet, between 17 to 58 years, verified that the height in men, body mass and body
82 mass index in men and women, were significantly lower than the control group. Brambilla *et*
83 *al* (2013) studied 150 celiac disease children without a gluten-free diet and found lower
84 values for body mass and body mass index when compared to the control groups.

85 Celiac disease can be effectively treated through a gluten-free diet.^{2,15} In the research
86 by Barera *et al* (2000), individuals diagnosed with celiac disease revealed a lower body mass,
87 fat mass, fat free mass and bone mineral content when compared to the control group, but
88 after one year on a gluten-free diet, body composition values were similar to healthy subjects.
89 However, other evidence suggests that even with a gluten-free diet, patients with celiac
90 disease can present lower values of body composition,^{8,10,17-19} in addition to nutritional
91 deficiencies, such as lower levels of B6 and B12 vitamins, folic acid, iron and transferrin.^{8,24}

92

93 2. METHODOLOGY

94 For this review, original articles written in English were selected through the Google
95 Scholar search engine, using the keywords: celiac disease, body composition, body mass,
96 body mass index, lean mass, fat mass, fat free mass, bone mineral content and bone mineral
97 density. The articles were published between 1995 and 2015, covering a period of 20 years.

98 The inclusion criterion used was the presence of body composition data in celiac
99 disease patients. The search returned 29 original articles, corresponding to a total sample of
100 6368 subjects with celiac disease, and all data were included for review and statistical
101 analysis.

102 Data were compiled according to evaluated anthropometric parameters, the sex and
103 age of the sample, and the methodology undertaken. Data from the anthropometric parameters
104 were distributed in 3 groups: celiac disease patients without a gluten-free diet (WGFD), celiac
105 disease patients with a gluten-free diet (GFD) and the control group.

106

107 3. RESULTS

108 3.1 MEASURED PARAMETERS AND SAMPLE CHARACTERISTICS

109 In the reviewed studies, an analysis of body mass index (BMI) was present in 82.1%,
110 body mass (BM) in 78.6%, fat mass in 54.7%, fat free mass in 44.8%, bone mineral density
111 (BMD) and bone mineral content (BMC) in 46.4% of the studies (Table 1).

112 Table 2 compiles the sample data of age and sex and the presence of control groups in
113 the reviewed studies. A prevalence of adults in relation to children was verified to the
114 proportion of 13:1, with more male (51.6%) than female (48.8%) patients. In the control
115 groups adults were more prevalent, 70.5%, with children and adolescents representing 29.5%.

117 3.2 BODY COMPOSITION MEASUREMENT METHODS

118 In order to evaluate body composition, the studies use different methodologies,
119 including digital scales and weight balances for body mass, wall and infant stadiometers for
120 height measurement, plicometer, bioimpedance, isotope dilution and dual-energy x-ray
121 absorptiometry (DEXA) for fat mass and fat free mass, and DEXA for measuring bone
122 mineral density and bone mineral content. The body mass index (BMI) was mathematically
123 defined by the weight/height ratio, with the formula: $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m)}$.

124 In Table 3 the frequency of different body composition measurement methods are
125 compiled. DEXA is present in 83.3%, bioimpedance in 16.6%, skinfold thickness in 16.6%
126 and isotope dilution in 5.5% of the studies.

127

128 3.3 BODY MASS IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE

129 The WGFD group presented a lower BM, when compared to the GFD group, in 50%
130 of the studies. This parameter was not different in the other 50% of studies. However, when
131 compared to the control group, WGFD presented a lower BM in 100% of the reviewed
132 studies. When GFD was compared to the control group, 66% of the studies showed lower
133 values, while 33.35% revealed no difference between these groups (Table 4). Seven studies
134 were not included in the BM table because they did not discriminate between these data.

135

136 3.4 BODY MASS INDEX IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE

137 When WGFD versus GFD and WGFD versus the control group were compared,
138 71.4% of studies showed a lower BMI, while 28.6% presented no difference between the
139 groups. However, GFD compared to the control group presented a lower BMI in 60% of the
140 studies, and no difference in 40% of them (Table 5). Eight articles did not discriminate this
141 parameter between the groups, and were not included in table 5. Passananti *et al* (2012)

142 compared WGFD to GFD in two time periods, at two and five years, and found different
143 results, which were included separately in table 5.

144

145 3.5 FAT MASS AND FAT FREE MASS IN PATIENTS WITH CELIAC DISEASE

146 FM data are compiled in Table 6. When compared to GFD and to the control group,
147 100% of the studies presented a lower FM in the WGFD group. When GFD was compared to
148 the control group, 50% of studies found no difference, 41.7% showed a lower FM and 8.3% a
149 higher FM.

150 Table 7 presents the compiled FFM data. Compared to GFD, WGFD showed a lower
151 FFM in 66% of studies, and there was no difference in 33.3% of them. However, WGFD
152 versus control subjects presented lower FM values in 100% of the studies. When compared to
153 the control group, 36.4% of studies showed a lower FFM in GFD, while 63.6% found no
154 difference.

155 Four articles, one for FM and three for FFM, did not discriminate data relative to
156 this parameter, and were not included in tables 6 and 7.

157

158 5.6 BONE MINERAL DENSITY AND BONE MINERAL CONTENT

159 When WGFD was compared to the control group, it was found to have a lower BMD
160 and BMC in 90% of the studies. In 66.5% of the studies, GFD presented a lower BMD and
161 BMC versus control patients, and there was no difference in this comparison in 33.3% of the
162 studies. There were not enough data to compare WGFD and GFD (table 8) in relation to
163 BMD and BMC.

164

165 4. DISCUSSION

166 The body composition assessment is an important variable to understand human
167 metabolism in different health conditions,^{48,49} including celiac disease. The inflammatory
168 condition that characterizes this disease can cause small bowel lesions, unsatisfactory nutrient
169 absorption^{5,11} and modulate body composition variables, such as body mass, fat mass, fat free
170 mass, bone mineral density and bone mineral content.^{10,22,33,41} The data presented in Table 1
171 demonstrates that, in our sample of studies, there is a greater level of verification in the body
172 mass index (BMI), 82.1%, and body mass (BM), 78.6%. These techniques are
173 complementary, easily accessed, and have a low cost. More complex and expensive variables
174 were used in smaller proportions in anthropometric studies involving patients with celiac
175 disease: Fat mass (FM), 53.6%, fat free mass (FFM), 44.8%, bone mineral density (BMD),
176 46.4%, and bone mineral content (BMC), 9%. Despite the usefulness of BMI in the
177 classification of subjects,⁵⁰ other variables like fat mass, fat free mass, bone mineral density
178 and bone mineral content enable a more comprehensive analysis of body composition to
179 occur. Considering the complexity of celiac disease, this issue needs to be addressed in future
180 studies of the topic.

181 The reviewed studies presented a higher proportion of adult patients with celiac
182 disease than children and adolescents, being 13:1, respectively, and a greater participation of
183 males (51.6%) than females (48.4%) (Table 2). However, a recent review of ninety-six studies
184 published between 1991 and 2016, indicated a higher prevalence of celiac disease in females
185 than males (0.6% versus 0.4%), and in children than adults (0.9% versus 0.5%).⁵¹ Our data
186 suggests that more research with children and adolescents is necessary to establish a better
187 understanding of the anthropometric impacts as well as the growth and development of celiac
188 disease.

189 Regarding the body composition measurement methods (Table 3), a higher prevalence
190 of DEXA was observed, at 83.3% which, despite its high cost, has the main advantage of

191 simultaneously analyzing fat mass, fat free mass and bone mineral content.^{48,49,52}
192 Bioimpedance, with a frequency of 16.6%, depends on many factors to obtain validity and
193 precision, such as the type of apparatus, researcher handling, room temperature, and the
194 preparation of subjects in relation to feeding, hydration, physical exercise routine, and the
195 consumption of alcohol and medicine.⁵³ These limitations may explain the lower utilization of
196 bioimpedance in these studies. The skinfold thickness evaluation is one of the most popular
197 research methods because of its low cost, simplicity and there is a good relation between
198 subcutaneous fat and total fat mass.^{48,54} However, its frequency of use in these studies was
199 low, a factor that can be explained by its limitation to predict bone mineral density and bone
200 mineral content, being variables present in a larger proportion of the reviewed studies. Isotope
201 dilution was the least utilized method, at 5.5 %. This method verifies the deuterium, oxygen
202 eighteen and tritium concentration, thus determining the total water, fat mass and fat free
203 mass for the whole body.⁵⁵ Despite having good precision, the technique is very difficult to
204 analyze,⁴⁸ being a possible cause for its restricted use. We credit the greater preference of
205 methods to two factors: 1) The ability to access many variables simultaneously, allowing
206 more complete and faster analyses; 2) The higher incidence of bone mineral density and bone
207 mineral content in the reviewed methodologies, variables dependent on measuring
208 characteristics of DEXA equipment.

209 Body mass was evaluated in 80.7% of the reviewed studies (Table 4). All studies that
210 evaluated body mass in WGFD patients and most of the GFD studies revealed significantly
211 lower levels of this parameter when compared to the control group, corroborating previous
212 findings of Gonzales *et al* (1995), Rea *et al* (1996), Lorenzo *et al* (1999), Bardella *et al*
213 (2000), Capristo *et al* (2000), Carbone *et al* (2003), Capristo *et al* (2005), Barera *et al* (2000)
214 and Brambilla *et al* (2013). Although many publications present a gluten-free diet as a body

215 mass promoter,^{10,21,30,33,41} our review found that in half of the studies there was no significant
216 difference between WGF and GFD groups.

217 The majority of the studies indicated that WGF presented lower values of IMC than
218 control subjects (Table 5), in accordance with the observations of Bardella *et al* (1995),
219 Gonzales *et al* (1995), Capristo *et al* (2005), Durksen e Leslie (2011) and Kabanni *et al*
220 (2012). However, the majority of studies showed higher BMI values in WGF compared to
221 GFD, suggesting that BMI seems to be influenced by a gluten-free diet, as proposed by
222 previous studies Smecuol *et al* (1997), Capristo *et al* (2009), Reilly *et al* (2011), Passananti *et*
223 *al* (2012), and Brambilla *et al* (2013). However, most studies also demonstrated that WGF
224 have lower values of BMI when compared to the control group, suggesting that the gluten-
225 free diet may not be able to normalize this parameter, as indicated by Bode *et al* (1991),
226 Lorenzo *et al* (1999), Cheng *et al* (2010) (only women), and Brambilla *et al* (2013). In the
227 work of West *et al* (2004), which proposed a categorization of samples thorough BMI, a
228 greater prevalence of WGFs in the underweight classification was verified. In addition,
229 Kabbani *et al* (2012) observed a significant probability of WGF and GFD patients to be in
230 the underweight classification in relation to the overweight and obesity classifications.

231 The mensuration of fat mass and fat free mass in patients with celiac disease constitute
232 an important parameter to investigate the effects of this disease on anthropometric and
233 metabolic functioning. Some studies verified that celiac disease patients oxidize more
234 carbohydrates as an energy source.⁸ Moreover, the increased body mass found in GFD
235 subjects seems to be essentially related to an increase in fat mass.^{8,21,30,37} The studies compiled
236 in table 6 indicated lower values of FM in WGF compared to GFD and the control group,
237 corroborating the publications of Bode *et al* (1991), Gonzales *et al* (1995), Rea *et al* (1996),
238 Smecuol *et al* (1997), Bardella *et al* (2000), Capristo *et al* (2000:2005), Carbone *et al* (2003),
239 Lorenzo *et al* (1999), Barera *et al* (2000) and Duerksen e Leslie (2011). Although all the

240 publications revealed a rise of FM in GFD patients, only half of these studies showed the
241 same values when GFD patients is compared to the control group.^{30,33,37,44,56,57}

242 With respect to FFM, (Table 7) all studies showed lower values in WGFD compared
243 with the control group,^{8,18,19,30,33,37,56} and some of them found lower values in WGFD versus
244 GFD.^{18,21} In the majority of publications, GFD presented lower values of FFM than the
245 control group, suggesting that a gluten-free diet may not be able to normalize FFM values in
246 relation to healthy people.^{8,9,18,19,30,37,58}

247 The analysis of bone mineral density and bone mineral content (Table 8), revealed that
248 the majority of publications found significantly lower levels of these variables in WGFD than
249 in control groups.^{9,18,19,22,29,30,33,38,41,45,58} A few publications suggest that a gluten-free diet
250 significantly promotes bone mineral density and bone mineral content^{22,29,30} with some
251 articles indicating that celiac disease patients submitted to a one year gluten-free diet can
252 present normal values of these parameters.^{9,33,45} However, most of the reviewed studies
253 showed lower mineral density and bone mineral content values in GFD patients compared to
254 control groups.^{18,22,25,29,30,41,45}

255

256 **5.CONCLUSION**

257 Celiac disease significantly changes body composition parameters, which can be
258 improved by a gluten-free diet. However, this may not improve body composition variables to
259 values similar to healthy people.

260 This review demonstrated that: WGFD compared to the control group showed lower
261 values in all variables of body composition; GFD presented higher values than WGFD in
262 BMI, FM, and FFM, and there was inconclusive data about BM, BMD and BMC. GFD
263 patients showed the same values of control only in FFM.

264 Body composition parameters that were more utilized included body mass index and
265 body mass, followed by fat mass, bone mineral density and bone mineral content, and fat free
266 mass, which were most measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), followed by
267 bioimpedance, skinfold thickness and isotope dilution.

268 Our limitations are similar to those observed by Bardella *et al* (2000), which includes
269 the difficulty in comparing previously published body composition and nutritional data in
270 patients with celiac disease. Data ambiguity and the dependence on other variables such as
271 age at diagnosis, symptom duration before diagnosis and the presence or absence of
272 unsatisfactory nutrient absorption constitutes important factors of interference.

273

274 **6. ACKNOWLEDGMENTS**

275 The authors have no competing interests to disclose.

276 All authors have read and approved the final manuscript.

REFERENCES

1. Clot F, Babron M-C. Genetics of Celiac Disease. *Mol Genet Metab.* 2000. doi:10.1006/mgme.2000.3045
2. Sollid LM. Coeliac disease: Dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(9):647-655. doi:10.1038/nri885
3. AGA Institute A, Murray JA, Kagnoff MF. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2006;131(6):1977-1980. doi:10.1053/j.gastro.2006.10.003
4. Sudbrack Da Gama E Silva T, Furlanetto W. Artigo de Revisão diagnóstico de doença celíaca em adultos. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):122-126.
5. Catassi C, Räscht IM, Fabiani E, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet (London, England).* 1994;343(8891):200-203. doi:10.5555/URI:PII:S014067369490989X
6. Florén C-H, Alm P. Defective Synthesis of Apolipoprotein A-I in Jejunal Mucosa in Coeliac Disease. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23(7):856-860. doi:10.3109/00365528809090773
7. Malandrino N, Capristo E, Farnetti S, et al. Metabolic and nutritional features in adult celiac patients. *Dig Dis.* 2008;26(2):128-133. doi:10.1159/000116770
8. Capristo E, Addolorato G, Mingrone G, et al. Changes in body composition, substrate oxidation, and resting metabolic rate in adult celiac disease patients after a 1-y gluten-free diet treatment. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):76-81. doi:10.1093/ajcn/72.1.76
9. Carbone MC, Pitzalis G, Ferri M, et al. Body composition in coeliac disease adolescents on a gluten-free diet: a longitudinal study. *Acta Diabetol.* 2003;40 Suppl 1:S171-3. doi:10.1007/s00592-003-0057-3
10. Brambilla P, Picca M, Dilillo D, et al. Changes of body mass index in celiac children

- on a gluten-free diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(3):177-182.
doi:10.1016/j.numecd.2011.10.002
11. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1912-1933.
doi:10.1053/j.gastro.2009.09.008
 12. Santos APA, Monteiro C de S, Arantes HF, Costa MS, Rosa RM, Ribeiro GM. Celiac disease: pathways for diagnosis. *Rev Médica Minas Gerais.* 2014;24(3):381-387.
doi:10.5935/2238-3182.20140106
 13. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):1-19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625418>. Accessed January 13, 2019.
 14. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(9):647-655. doi:10.1038/nri885
 15. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, et al. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Consensus Report on Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(2):214-219.
doi:10.1097/MPG.0b013e318181afed
 16. Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumello G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(3):477-481. doi:10.1093/ajcn/67.3.477
 17. Bodé S, Hassager C, Gudmand-Høyer E, Christiansen C. Body composition and calcium metabolism in adult treated coeliac disease. *Gut.* 1991;32(11):1342-1345.
doi:10.1136/gut.32.11.1342

18. González D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone*. 1995;16(2):231-234. doi:10.1016/8756-3282(94)00034-W
19. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L, Molteni N, Giunta AM, Bianchi PA. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(4):937-939. doi:10.1093/ajcn/72.4.937
20. Catassi C, Räscht IM, Fabiani E, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8891):200-203. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7904667>. Accessed January 13, 2019.
21. Capristo E, Malandrino N, Farnetti S, et al. Increased serum high-density lipoprotein-cholesterol concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment correlates with body fat stores. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(10):946-949. doi:10.1097/MCG.0b013e3181978e4d
22. Passananti V, Santonicola A, Bucci C, et al. Bone mass in women with celiac disease: role of exercise and gluten-free diet. *Dig Liver Dis*. 2012;44(5):379-383. doi:10.1016/j.dld.2011.12.012
23. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone*. 1999;24(3):249-255. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071918>. Accessed January 13, 2019.
24. Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1333-1339. doi:10.1046/j.1365-2036.2002.01283.x
25. Bode SH, Bachmann EH, Gudmand-Hoyer E, Jensen GB. Stature of adult coeliac patients: no evidence for decreased attained height. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45(3):145-149.

26. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology*. 1995;22(3):833-836.
27. González D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J. Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with celiac disease. *Bone*. 1995;16(2):231-234. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7756052>. Accessed January 13, 2019.
28. Rea F, Polito C, Marotta A, et al. Restoration of body composition in celiac children after one year of gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(4):408-412.
29. Mautalen C, Gonzalez D, Mazure R, et al. Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism, and body composition in untreated celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(2):313-318.
30. Smecuol E, Gonzalez D, Mautalen C, et al. Longitudinal study on the effect of treatment on body composition and anthropometry of celiac disease patients. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(4):639-643.
31. Dickey W, Bodkin S. Prospective study of body mass index in patients with coeliac disease. *BMJ*. 1998;317(7168):1290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9804717>. Accessed January 13, 2019.
32. De Lorenzo A, Di Campli C, Andreoli A, Sasso GF, Bonamico M, Gasbarrini A. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in adolescent patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):2951-2955. doi:10.1016/S0002-9270(99)00499-2
33. Barera G, Mora S, Brambilla P, et al. Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1):71-75. doi:10.1093/ajcn/72.1.71

34. Fabiani E, Taccari LM, Räscht IM, Di Giuseppe S, Coppa G V, Catassi C. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected celiac disease: a 5-year follow-up study. *J Pediatr.* 2000;136(6):841-843. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10839888>. Accessed January 13, 2019.
35. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, Baisch DW, Monarch E. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci.* 2003;48(4):761-764. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741468>. Accessed January 13, 2019.
36. West J, Logan RFA, Card TR, Smith C, Hubbard R. Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(1):73-79. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02008.x
37. Capristo E, Farnetti S, Mingrone G, et al. Reduced plasma ghrelin concentration in celiac disease after gluten-free diet treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(4):430-436.
38. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2356-2359. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00750.x
39. West J, Logan RFA, Hill PG, Khaw K. The Iceberg of Celiac Disease: What Is Below the Waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):59-62. doi:10.1016/j.cgh.2006.10.020
40. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PHR. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(4):267-271. doi:10.1097/MCG.0b013e3181b7ed58
41. Duerksen DR, Leslie WD. Longitudinal Evaluation of Bone Mineral Density and Body Composition in Patients With Positive Celiac Serology. *J Clin Densitom.* 2011;14(4):478-483. doi:10.1016/j.jocd.2011.06.002

42. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53(5):528-531. doi:10.1097/MPG.0b013e3182276d5e
43. Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(6):723-729. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05001.x
44. Valente FX. Evaluation of risk factors for cardiovascular diseases in patients with celiac disease. Dissertation presented to the Federal University of Viçosa, as part of the requirements of the Graduate Program in Nutrition Science, to obtain the degree. 2013.
45. Kurppa K, Paavola A, Collin P, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology.* 2014;147(3):610-617.e1. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.003
46. Silva MM de S e, Bahia M, Penna FJ, Gandra L. Anthropometric profile of patients with celiac disease tended at the Pediatric Gastroenterology Clinic of UFMG, Belo Horizonte. *Rev Médica Minas Gerais.* 2014;24(4):457-463. doi:10.5935/2238-3182.20140135
47. Churruca I, Miranda J, Lasa A, Bustamante MA, Larretxi I, Simon E. Analysis of Body Composition and Food Habits of Spanish Celiac Women. *Nutrients.* 2015;7(7):5515-5531. doi:10.3390/nu7075234
48. Wagner DR, Heyward VH. Techniques of Body Composition Assessment: A Review of Laboratory and Field Methods. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70(2):135-149. doi:10.1080/02701367.1999.10608031
49. Albanese C V, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J Clin Densitom.* 2003;6(2):75-85.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794229>. Accessed January 13, 2019.
50. World Health Organization W. Consultation on obesity. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva. Switzerland: Division of Non Communicable diseases, Program of Nutrition, family and reproductive. 1998. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;7(1):1-178. doi:10.1016/j.bb.2016.02.019
 51. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823-836.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037
 52. Erselcan T, Candan F, Saruhan S, Ayca T. Comparison of Body Composition Analysis Methods in Clinical Routine. *Ann Nutr Metab.* 2000;44(5-6):243-248. doi:10.1159/000046691
 53. Vivian H. Heyward, L. M. Estolarczyl. Avaliação da composição corporal. SP: Manole. 2000. 2015:2-3.
 54. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 Years. *Br J Nutr.* 1974;32(01):77-97. doi:10.1079/BJN19740060
 55. Halliday D, Miller AG. Precise measurement of total body water using trace quantities of deuterium oxide. *Biomed Mass Spectrom.* 1977;4(2):82-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/884210>. Accessed January 13, 2019.
 56. Rea F, Polito C, Marotta A, et al. Restoration of body composition in celiac children after one year of gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;23(4):408-412. doi:10.1097/00005176-199611000-00007
 57. Silva MM de S e, Bahia M, Penna FJ, Gandra L. Anthropometric profile of patients with celiac disease tended at the Pediatric Gastroenterology Cli. *Rev méd Minas Gerais.* 2014;24(4). <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1704>.

58. De Lorenzo A, Di Campli C, Andreoli A, Sasso GF, Bonamico M, Gasbarrini A. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in adolescent patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(10):2951-2955. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01443.x

Table 1 – Anthropometric parameters measured in studies with celiac patients.

Scientific publication	BM	BMI	BMC	BF	FFM
			BMD		
BODE <i>et al.</i> (1991). ²⁵	X	X	X	X	
BARDELLA <i>et al.</i> (1995). ²⁶	X	X			
GONZALES <i>et al.</i> (1995). ²⁷	X	X	X	X	X
REA <i>et al.</i> (1996). ²⁸	X	X	X	X	X
MAUTALEN <i>et al.</i> (1997). ²⁹			X		
SMECUOL <i>et al.</i> (1997). ³⁰	X		X	X	X
DICKEY E BODKIN (1998). ³¹	X	X			
LORENZO <i>et al.</i> (1999). ³²	X	X	X	X	X
BARDELLA <i>et al.</i> (2000). ¹⁹	X	X	X	X	X
BARERA <i>et al.</i> (2000). ³³	X	X	X	X	X
CAPRISTO <i>et al.</i> (2000). ⁸	X			X	X
FABIANI <i>et al.</i> (2000). ³⁴					
CARBONE <i>et al.</i> (2003). ⁹	X		X	X	X
ZIPSER <i>et al.</i> (2003). ³⁵		X			
WEST <i>et al.</i> (2004). ³⁶		X			
CAPRISTO <i>et al.</i> (2005). ³⁷	X	X		X	X

DICKEY E KEARNEY <i>et al.</i> (2006). ³⁸	X	X	X		
WEST <i>et al.</i> (2007). ³⁹		X			
CAPRISTO <i>et al.</i> (2009). ²¹	X	X		X	X
CHENG <i>et al.</i> (2010). ⁴⁰	X	X			
DUERKSEN E LESLIE (2011). ⁴¹	X	X	X	X	
REILLY <i>et al.</i> (2011). ⁴²		X			
KABANNI <i>et al.</i> (2012). ⁴³		X			
PASSANANTI <i>et al.</i> (2012). ²²	X	X	X		
BRAMBILLA <i>et al.</i> (2013). ¹⁰	X	X			
VALENTE (2013). ⁴⁴	X	X		X	X
KURPAA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁵	X	X	X		
SILVA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁶	X	X		X	X
CHURRUCA <i>et al.</i> (2015). ⁴⁷	X			X	X
Totais de um mesmo parâmetro	78,6%	82,1%	46,4%	51,7%	44,8%

Body mass (BM), body mass index (BMI), bone mineral density (BMD), bone mineral content (BMC), fat mass (FM) and free fat mass (FFM).

Table 2 – Sample characteristics in studies with celiac patients

Scientific publication	<18 Years		>18 Years		Control
	M	F	M	F	
BODE <i>et al.</i> (1991). ²⁵			7	15	No
BARDELLA <i>et al.</i> (1995). ²⁶			31	127	No
GONZALES <i>et al.</i> (1995). ²⁷				32	85
REA <i>et al.</i> (1996). ²⁸	8	15			No
MAUTALEN <i>et al.</i> (1997). ²⁹				14*	
SMECUOL <i>et al.</i> (1997). ³⁰				25*	No
DICKEY E BODKIN (1998). ³¹			35	15	No
LORENZO <i>et al.</i> (1999). ³²	12	31			30
BARDELLA <i>et al.</i> (2000). ¹⁹	14	15	8	15	52
BARERA <i>et al.</i> (2000). ³³			20	51	142
CAPRISTO <i>et al.</i> (2000). ⁸			16	23	63
FABIANI <i>et al.</i> (2000). ³⁴			26	18	No
CARBONE <i>et al.</i> (2003). ⁹	15	33			41
ZIPSER <i>et al.</i> (2003). ³⁵			748	248	No
WEST <i>et al.</i> (2004). ³⁶				2649*	17925
CAPRISTO <i>et al.</i> (2005). ³⁷				18	22
DICKEY E KEARNEY <i>et al.</i> (2006). ³⁸			114	257	No
WEST <i>et al.</i> (2007). ³⁹			57	30	No
CAPRISTO <i>et al.</i> (2009). ²¹			17	9	No
CHENG <i>et al.</i> (2010). ⁴⁰			248	121	No
DUERKSEN E LESLIE (2011). ⁴¹			6	37	233

REILLY <i>et al.</i> (2011). ⁴²	60	82			No
KABANNI <i>et al.</i> (2012). ⁴³			166	513	No
PASSANANTI <i>et al.</i> (2012). ²²				95	No
BRAMBILLA <i>et al.</i> (2013). ¹⁰	103	47			288
VALENTE (2013). ⁴⁴			8	12	39
KURPAA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁵			40*		No
SILVA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁶	23	8			31
CHURRUCA <i>et al.</i> (2015). ⁴⁷				54	No
Totais	212	231	1507	1690	18975

The data was separated in children and adolescents (<18 years), and adults (>18 years), subdivided by sex, male (M) and female (F). **Control:** indicates the presence of a control groups.

* Sex data not informed. These values were not included in stratification by sex.

Table 3 – Body composition measurement methods in celiac patients studies.

Scientific publication	ST	BIA	DEXA	ID
BODE <i>et al.</i> (1991). ²⁵	X		X	
GONZALES <i>et al.</i> (1995). ²⁷			X	
REA <i>et al.</i> (1996). ²⁸	X		X	
SMECUOL <i>et al.</i> (1997). ³⁰			X	
LORENZO <i>et al.</i> (1999). ³²	X	X	X	
BARDELLA <i>et al.</i> (2000). ¹⁹			X	
BARERA <i>et al.</i> (2000). ³³			X	
CAPRISTO <i>et al.</i> (2000). ⁸				X
CARBONE <i>et al.</i> (2003). ⁹			X	
CAPRISTO <i>et al.</i> (2005). ³⁷			X	
DICKEY E KEARNEY <i>et al.</i> (2006). ³⁸			X	
CAPRISTO <i>et al.</i> (2009). ²¹			X	
DUERKSEN E LESLIE (2011). ⁴¹			X	
PASSANANTI <i>et al.</i> (2012). ²²			X	
VALENTE (2013). ⁴⁴			X	
KURPAA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁵			X	
SILVA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁶		X		
CHURRUCA <i>et al.</i> (2015). ⁴⁷		X		
Totais	16,6%	16,6%	83,3%	5,5%

Skinfold thickness (ST), bioimpedance (BIA), dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), and isotope dilution (ID).

Table 4 – Body mass of celiac patients with and without gluten free diet.

Scientific publication	WGFD versus GFD	WGFD versus control	GFD versus control
GONZALES <i>et al.</i> (1995). ²⁷	Lower	Lower	Lower
REA <i>et al.</i> (1996). ²⁸	Equal	Lower	Lower
SMECUOL <i>et al.</i> (1997). ³⁰	Lower		
LORENZO <i>et al.</i> (1999). ³²			Equal
BARDELLA <i>et al.</i> (2000). ¹⁹			Lower
BARERA <i>et al.</i> (2000). ³³		Lower	Equal
CAPRISTO <i>et al.</i> (2000). ⁸	Lower	Lower	Lower
CARBONE <i>et al.</i> (2003). ⁹		Lower	Lower
CAPRISTO <i>et al.</i> (2005). ³⁷	Equal	Lower	Lower
CAPRISTO <i>et al.</i> (2009). ²¹		Lower	Lower
DUERKSEN E LESLIE (2011). ⁴¹		Lower	
BRAMBILLA <i>et al.</i> (2013). ¹⁰			Lower
VALENTE (2013). ⁴⁴			Equal
KURPAA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁵	Equal		
SILVA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁶			Equal

Table 5 – Body mass index of celiac patients with and without gluten free diet

Scientific publication	WGFD versus GFD	WGFD versus control	GFD versus control
BODE <i>et al.</i> (1991). ²⁵			Lower
BARDELLA <i>et al.</i> (1995). ²⁶		Lower	Lower
GONZALES <i>et al.</i> (1995). ²⁷	Lower	Lower	Lower
REA <i>et al.</i> (1996). ²⁸		Equal	Equal
BARDELLA <i>et al.</i> (2000). ¹⁹			Lower
BARERA <i>et al.</i> (2000). ³³		Equal	Equal
CAPRISTO <i>et al.</i> (2005). ³⁷	Lower	Lower	Lower
CAPRISTO <i>et al.</i> (2009). ²¹	Lower		
DUERKSEN E LESLIE (2011). ⁴¹		Equal	
KABANNI <i>et al.</i> (2012). ⁴³	Lower	Lower	
PASSANANTI <i>et al.</i> (2012). ²²	Equal		
PASSANANTI <i>et al.</i> (2012). ²²	Lower		
BRAMBILLA <i>et al.</i> (2013). ¹⁰			Lower
VALENTE (2013). ⁴⁴			Equal
KURPAA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁵	Equal		
SILVA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁶			Equal

Table 6 – Fat mass of celiac patients with and without gluten free diet

Scientific publication	WGFD versus GFD	WGFD versus control	GFD versus control
BODE <i>et al.</i> (1991). ²⁵			Lower
GONZALES <i>et al.</i> (1995). ²⁷	Lower	Lower	Lower
REA <i>et al.</i> (1996). ²⁸		Lower	Equal
SMECUOL <i>et al.</i> (1997). ³⁰	Lower	Lower	Equal
LORENZO <i>et al.</i> (1999). ³²			Lower
BARDELLA <i>et al.</i> (2000). ¹⁹		Lower	Lower
BARERA <i>et al.</i> (2000). ³³		Lower	Equal
CAPRISTO <i>et al.</i> (2000). ⁸			Higher
CARBONE <i>et al.</i> (2003). ⁹			Lower
CAPRISTO <i>et al.</i> (2005). ³⁷		Lower	Equal
CAPRISTO <i>et al.</i> (2009). ²¹	Lower		
DUERKSEN E LESLIE (2011). ⁴¹		Lower	
VALENTE (2013). ⁴⁴			Equal
SILVA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁶			Equal

Table 7 – Free fat mass of celiac patients with and without gluten free diet

Scientific publication	WGFD versus GFD	WGFD versus control	GFD versus control
GONZALES <i>et al.</i> (1995). ²⁷	Lower	Lower	Lower
REA <i>et al.</i> (1996). ²⁸		Lower	Equal
SMECUOL <i>et al.</i> (1997). ³⁰		Lower	Lower
LORENZO <i>et al.</i> (1999). ³²			Lower
BARDELLA <i>et al.</i> (2000). ¹⁹		Lower	Lower
BARERA <i>et al.</i> (2000). ³³		Lower	Equal
CAPRISTO <i>et al.</i> (2000). ⁸	Equal	Lower	Lower
CARBONE <i>et al.</i> (2003). ⁹			Lower
CAPRISTO <i>et al.</i> (2005). ³⁷		Equal	Lower
CAPRISTO <i>et al.</i> (2009). ²¹	Lower		
VALENTE (2013). ⁴⁴			Equal
SILVA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁶			Equal

Table 8 – Bone mineral density and bone mineral content of celiac patients with and without gluten free diet results

Scientific publication	WGFD versus GFD	WGFD versus control	GFD versus control
BODE <i>et al.</i> (1991). ²⁵			Lower
GONZALES <i>et al.</i> (1995). ²⁷	Lower	Lower	Lower
MAUTALEN <i>et al.</i> (1997). ²⁹		Lower	Lower
SMECUOL <i>et al.</i> (1997). ³⁰		Lower	Lower
LORENZO <i>et al.</i> (1999). ³²		Lower	
BARDELLA <i>et al.</i> (2000). ¹⁹		Lower	
BARERA <i>et al.</i> (2000). ³³		Lower	Equal
CARBONE <i>et al.</i> (2003). ⁹		Lower	Equal
DICKEY E KEARNEY <i>et al.</i> (2006). ³⁸		Lower	
DUERKSEN E LESLIE (2011). ⁴¹		Lower	Lower
PASSANANTI <i>et al.</i> (2012). ²²		Lower	Lower
KURPAA <i>et al.</i> (2014). ⁴⁵		Equal	Equal

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A pesquisa *Efeitos do exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe sobre parâmetros imunometabólicos e morfofisiológicos associados à Doença Celíaca*, tem como principal investigador o Bacharel em Educação Física, Allysson Costa, Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Biociências (PPGBC) da Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), orientado pelo Doutor em Fisiologia, Gleisson Alisson Pereira de Brito, docente do PPGBC da UNILA.

Os voluntários da pesquisa serão submetidos a um programa de exercício físico aeróbico e suplementação com óleo de peixe por um período de 16 semanas, sendo avaliados em cinco etapas, previamente ao início do programa e final do 1º, 2º, 3º e 4º mês. Serão realizadas coletas de sangue e dados antropométricos. Dentre os procedimentos citados há a previsão dos seguintes riscos: Durante a coleta das amostras de sangue o indivíduo poderá apresentar mal estar, desmaiar e até mesmo sofrer quedas; Durante o programa de exercício físico aeróbico o indivíduo poderá apresentar desconforto, cansaço, quedas, e lesões osteomusculares. Para minimizar riscos todos os procedimentos serão realizados por profissionais devidamente habilitados e com vasta experiência, durante a coleta das amostras de sangue será oferecido um jejum aos participantes, e durante o programa de exercício físico aeróbico os participantes serão instruídos sobre a correta execução dos exercícios, roupas e calçados adequados para a prática, e serão orientados a sempre comunicar quaisquer desconfortos ao profissional que estiver conduzindo a ação, além disso, em todas as aulas o esforço dos participantes será aferido através de métodos diretos e indiretos.

Não há previsão de despesas ou compensações financeiras para os participantes da investigação. Será encerrada a participação de sujeitos que vierem a apresentar intercorrências que impossibilitem a continuidade na pesquisa. Os dados coletados serão confidenciais e sigilosos, sendo utilizados somente para fins de publicação e divulgação científica. Os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Assis Gurgacz (CEP-FAG) e recebeu aprovação de acordo com o termo consubstanciado número 2.315.783 de 05 de outubro de 2017.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o principal investigador através do telefone (45) 99814 7303, ou através do e-mail allyssoncostaa@gmail.com.

Aceito receber novas informações pelo telefone celular e ser inserido em um grupo oficial da pesquisa através do aplicativo whats app () Sim () Não.

Compreendi as informações que li ou que foram lidas para mim, ficaram claros os propósitos do estudo, suas condições, e os procedimentos a serem realizados. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento.

Assinatura do voluntário

Data ___/___/___

Assinatura do responsável pelo voluntário (Quando menor de idade) Data ___/___/___

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a sua composição neste estudo.

Responsável pela pesquisa

Data ___/___/___

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que trabalham para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Assis Gurgacz (CEP-FAG).

Avenida das Torres 500 – Bloco 4 – Bairro FAG

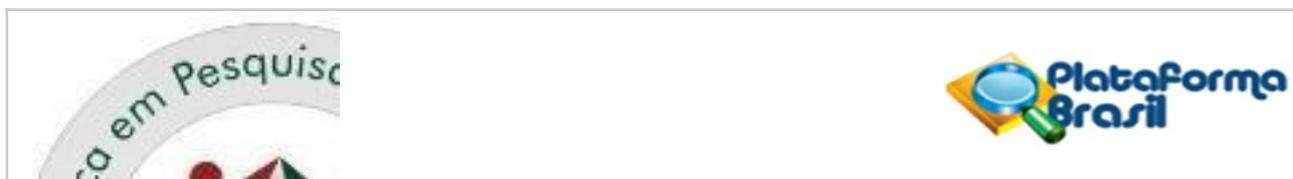
Cascavel-Paraná CEP: 85806-095

Tel.: (45) 3321-3791

Coordenadora: Prof^{ra}. Thayse Dal Molin Alérico

Email: comitedeetica@fag.edu.br

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO E DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE SOBRE PARÂMETROS IMUNOMETABÓLICOS E MORFOFISIOLÓGICOS ASSOCIADOS À DOENÇA CELÍACA

Pesquisador: ALLYSSON COSTA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 73959817.1.0000.5219

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRACAO LATINO-AMERICANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.315.783

Apresentação do Projeto:

A pesquisa intitulada EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO E DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE SOBRE PARÂMETROS IMUNOMETABÓLICOS E MORFOFISIOLÓGICOS ASSOCIADOS À DOENÇA CELÍACA sob responsabilidade do pesquisador ALLYSSON COSTA e número de CAAE 73959817.1.0000.5219 ENCONTRA-SE DE ACORDO com as normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, conforme normativas do Sistema

CEP/CONEP. A equipe da pesquisa respeita os sujeitos da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados, bem como, descreve que oferecerá o suporte necessário em eventual risco.

Objetivo da Pesquisa:

O Objetivo da pesquisa EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO E DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE SOBRE PARÂMETROS IMUNOMETABÓLICOS E MORFOFISIOLÓGICOS

ASSOCIADOS À DOENÇA CELÍACA é: Investigar os efeitos de um protocolo de exercício físico aeróbico, associado ou não à suplementação com óleo de peixe, sobre parâmetros imunometabólicos e morfofisiológicos associados à doença celíaca.

A pesquisa possui caráter Explicativa - Experimental, uma vez que a mesma pretende identificar fatores que contribuem para a ocorrência de um determinado fenômeno com coleta de dados em

indivíduos celíacos submetidos a uma forma de controle, mensurando parâmetros metabólicos, composição corporal e níveis séricos de citocinas pró e anti inflamatórias, e observando os efeitos de um protocolo de exercícios físicos aeróbicos e suplementação com óleo de peixe sobre tais variáveis e justifica-se pela necessidade de permitir verificar um possível papel adjuvante destas intervenções no tratamento e na qualidade de vida dos portadores.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa ENCONTRA-SE DE ACORDO a resolução 466/12 quanto aos Riscos e Benefícios conforme o item I.3 - assistência ao participante da pesquisa:

- assistência imediata - é aquela emergencial e sem ônus de qualquer espécie ao participante da pesquisa, em situações em que este dela necessite; e

- assistência integral - é aquela prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa;

II.4 - benefícios da pesquisa - proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante e/ou sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa.

De acordo com o informado no projeto de pesquisa a coleta de dados possui como risco: durante a coleta das amostras de sangue o indivíduo poderá apresentar mal estar, desmaiar e até mesmo sofrer quedas; Durante o programa de exercício físico aeróbico o indivíduo

poderá apresentar desconforto, cansaço, quedas, e lesões osteomusculares. Para minimizar riscos todos os procedimentos serão realizados por profissionais devidamente habilitados e com vasta experiência, durante a coleta das amostras de sangue será oferecido um desjejum aos participantes, e durante o programa de exercício físico aeróbico os participantes serão instruídos sobre a correta execução dos exercícios, roupas e calçados adequados para a prática, e serão orientados a sempre comunicar quaisquer desconfortos ao profissional que estiver conduzindo a ação, além disso, em todas as aulas o esforço dos participantes será aferido através de métodos diretos e indiretos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é bastante válida com prováveis resultados bem relevantes ao tratamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram corretamente anexados e ESTÃO DE ACORDO com os critérios éticos exigidos. As autorizações estão assinadas e carimbadas e o TCLE contempla todos os itens exigidos, sendo claro, objetivo e informativo quanto aos procedimentos que serão realizados durante a coleta de dados.

Recomendações:

Recomenda-se que o pesquisador siga fielmente os procedimentos metodológicos descritos no projeto, bem como envie relatório final ao término da pesquisa. Caso haja alguma modificação no projeto, este CEP deverá ser informado por meio de emenda.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Esta pesquisa encontra-se APROVADA e não possui pendências ou lista de inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_978116.pdf	13/09/2017 21:04:12		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Respostas_referentes_ao_parecer_2267802.pdf	13/09/2017 21:02:22	ALLYSSON COSTA	Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_13_09.pdf	13/09/2017 21:01:50	ALLYSSON COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_13_09.pdf	13/09/2017 21:01:24	ALLYSSON COSTA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	18/08/2017 18:09:01	ALLYSSON COSTA	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Autorização do responsável pelo campo de pesquisa.pdf	17/08/2017 21:32:30	ALLYSSON COSTA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoColetaDeDados.pdf	15/08/2017 17:55:30	ALLYSSON COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CASCABEL, 05 de Outubro de 2017

ASSINADO POR:**Thayse Dal Molin Alérico****(Coordenador)****Endereço:** Avenida das Torres, 500**Bairro:** FAG**CEP:** 85.806-095**UF:** PR**Município:** CASCABEL**Telefone:** (45)3321-3791**Fax:** (45)3321-3902**E-mail:** comitedeetica@fag.edu.br

**ANEXO C - CELIAC DIETARY ADHERENCE TEST (CDAT) – VERSÃO
TRADUZIDA**

Nº de Identificação _____

Você foi incomodado por baixos níveis de energia nas últimas 4 semanas?

- Nenhum tempo
- Pouco tempo
- Algum tempo
- Maior parte do tempo
- Todo tempo

Você foi incomodado por dores de cabeça durante as últimas 4 semanas?

- Nenhum tempo
- Pouco tempo
- Algum tempo
- Maior parte do tempo
- Todo tempo

Eu sou capaz de seguir uma dieta sem glúten quando faço uma refeição fora da minha casa

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Não concordo nem discordo
- Discordo parcialmente
- Discordo plenamente

Antes de fazer alguma coisa eu considero cuidadosamente as consequências

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Não concordo nem discordo
- Discordo parcialmente
- Discordo plenamente

Eu não me considero incapaz

- Concordo plenamente
- Concordo parcialmente
- Não concordo nem discordo
- Discordo parcialmente
- Discordo plenamente

Quão importante para sua saúde são as exposições acidentais ao glúten?

- Muito importante
- Um tanto importante
- Neutro / Incerto
- Pouco importante
- Nada importante

Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você comeu comidas contendo glúten de forma proposital?

- 0 (nenhuma)
- 1–2
- 3–5
- 6–10
- >10

ANEXO D - CELIAC DIETARY ADHERENCE TEST (CDAT) – VERSÃO ORIGINAL

Have you been bothered by low energy level during the past 4 weeks?

- None of the time
- A little of the time
- Some of the time
- Most of the time
- All of the time

Have you been bothered by headaches during the past 4 weeks?

- None of the time
- A little of the time
- Some of the time
- Most of the time
- All of the time

I am able to follow a GFD when dining outside my home

- Strongly agree
- Somewhat agree
- Neither agree nor disagree
- Somewhat disagree
- Strongly disagree

Before I do something I carefully consider the consequences

- Strongly agree
- Somewhat agree
- Neither agree nor disagree
- Somewhat disagree
- Strongly disagree

I do not consider myself a failure

- Strongly agree
- Somewhat agree

- Neither agree nor disagree
- Somewhat disagree
- Strongly disagree

How important to your health are accidental gluten exposures?

- Very important
- Somewhat important
- Neutral/unsure
- A little important
- Not at all important

Over the past 4 weeks, how many times have you eaten foods containing gluten on purpose?

- 0 (never)
- 1–2
- 3–5
- 6–10
- >10

ANEXO E - QUESTIONÁRIO DE PRONTIDÃO PARA A ATIVIDADE FÍSICA (PAR-Q)

Nº de Identificação _____

1. Alguma vez seu médico disse que você possui algum problema cardíaco e recomendou que você só praticasse atividade física sob prescrição médica?

Sim Não

2. Você sente dor no tórax quando pratica uma atividade física?

Sim Não

3. No último mês você sentiu dor torácica quando não estava praticando atividade física?

Sim Não

4. Você perdeu o equilíbrio em virtude de tonturas ou perdeu a consciência quando estava praticando atividade física?

Sim Não

5. Você tem algum problema ósseo ou articular que poderia ser agravado com a prática de atividades físicas?

Sim Não

6. Seu médico já recomendou o uso de medicamentos para controle da sua pressão arterial ou condição cardiovascular?

Sim Não

7. Você tem conhecimento de alguma outra razão física que o impeça de participar de atividades físicas?

Sim Não

ANEXO F - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA - FORMA LONGA

Número de identificação: _____ 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

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL USUAL** ou **HABITUAL**. 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 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 **UM POUCO** mais forte que o normal.

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 faz em uma semana USUAL ou NORMAL como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. NÃO

inclua 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 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 1d.**

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

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividade **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.**

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

1.f: 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.**

1.g: Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho**?
_____ horas _____ Minutos

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

2a. Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ Dias por **SEMANA** () Nenhum – **Vá para a 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 em uma semana normal.

2c. Em quantos dias de uma semana normal você anda 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 de uma semana normal você caminha por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para o 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 faz em uma semana **NORMAL** 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 de uma semana normal você faz 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 questão 3c.**

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

_____ horas _____ Minutos

3c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar com **no jardim ou quintal**

_____ Dias por **SEMANA** () Nenhum – **Vá para a questão 3e.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou quintal**?

_____ horas _____ Minutos

3e. Em quantos dias de uma semana normal você faz 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 a Seção 4.**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** 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 faz em uma semana **NORMAL** 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 de uma semana normal, você caminha **por pelo menos 10 minutos contínuos** no seu tempo livre?

_____ Dias por **SEMANA** () Nenhum – **Vá para a questão 4d.**

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 de uma semana normal, você faz 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 a questão 4e.**

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 de uma semana normal, você faz atividades **vigorosas 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 a 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 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 durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo você 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

**ANEXO H - TERMO DE CONFIRMAÇÃO DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA
CELÍACA**

TERMO DE CONFIRMAÇÃO DE DIAGNÓSTICO

Eu _____ RG _____

Atesto que já realizei exames sorológicos, biópsia ou teste genético para diagnóstico de
Doença Celíaca, sendo o resultado **POSITIVO**.

Foz do Iguaçu, _____ de _____ de _____

ASSINATURA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DA INTEGRAÇÃO LATINO-AMERICANA
INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
CENTRO INTERDISCIPLINAR DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCIÊNCIAS

ANEXO IV DO EDITAL PPG-BC Nº. 07/2019
TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA DIVULGAÇÃO E PUBLICAÇÃO DE
TRABALHOS ACADÊMICOS, ARTIGOS E DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Eu, Allysson Costa, nacionalidade brasileiro, CPF nº. 080.499.649-06, documento de identidade (RG/RNE/DNI) nº. 10.512.328-0, aluno do Programa de Pós-Graduação em Biociências (PPG-BC), **AUTORIZO** a Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), a disponibilizar *on-line* meus trabalhos acadêmicos, artigos e dissertação de mestrado intitulada "Efeitos do exercício físico aeróbico e da suplementação com óleo de peixe sobre parâmetros imunometabólicos e morfofisiológicos associados à doença celíaca", podendo também ser acessado através da página eletrônica <<https://portal.unila.edu.br/mestrado/biociencias/>>, bem como pelas demais plataformas oficiais da UNILA e da CAPES, sem qualquer ônus para a UNILA, respeitados os direitos autorais, conforme Portaria CAPES nº. 013, de 15/02/2006.

Informação de acesso ao documento:

Liberação para publicação a partir de 21 / 05 / 2019.

Em caso de prerrogativa de publicação, justifique:

Foz do Iguaçu, 21 de MAIO de 2019.

Allysson Costa

Mestrando do PPG-BC
(UNILA)