

Daniela Barbieri Hauschild

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DO ESTADO  
NUTRICIONAL E FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Dissertação submetida ao Programa de  
Pós Graduação em Nutrição da  
Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do Grau de  
Mestre em Nutrição.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Yara Maria Franco  
Moreno, Dr.<sup>a</sup>

Florianópolis  
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Hauschild, Daniela Barbieri  
Associação entre parâmetros do estado nutricional e função  
pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística /  
Daniela Barbieri Hauschild ; orientadora, Yara Maria  
Franco Moreno - Florianópolis, SC, 2014.  
132 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-  
Graduação em Nutrição.

Inclui referências

1. Nutrição. 2. Fibrose cística. 3. Pediatria. 4. Estado  
Nutricional. 5. Volume expiratório forçado. I. Moreno, Yara  
Maria Franco. II. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

Daniela Barbieri Hauschild

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DO ESTADO  
NUTRICIONAL E FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 11 de julho de 2014.

---

Prof.<sup>a</sup> Yara Maria Franco Moreno, Dr.<sup>a</sup>  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof.<sup>a</sup> Yara Maria Franco Moreno, Dr.<sup>a</sup>  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Matias Epifanio, Dr.  
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

---

Prof.<sup>a</sup> Mariangela Pimentel Pincelli, Dr.<sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup> Elisabeth Wazlawik, Dr.<sup>a</sup>  
Universidade Federal de Santa Catarina



Dedico este trabalho aos meus pais, os verdadeiros responsáveis por esta conquista.



## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a **Deus**, por me guiar nessa trajetória e por me dar forças para seguir a diante.

Ao **Programa de Pós de Graduação em Nutrição** pela oportunidade de fazer o curso e ao **corpo docente, direção e administração** por proporcionar todo o ensinamento ao longo dos dois anos de mestrado.

A **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** (Capes), pela concessão da bolsa de estudo.

A todos os **familiares e pacientes** que aceitaram prontamente participar do estudo e sem os quais o projeto não seria possível.

A equipe multiprofissional do **Ambulatório Interdisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão**, pelo acolhimento e atenção durante o desenvolvimento do projeto. A **Marta** e a **Sonia**, pela companhia nas manhãs de coleta e pela ajuda de sempre.

A **Eliana Barbosa**, pelo incansável apoio a pesquisa e contribuições sempre tão valiosas e por dividir seu vasto conhecimento.

Aos **professores Matias Epifanio, Mariangela Pimentel Pincelli, Elisabeth Wazlawik e Francilene Gracieli Kunradi Vieira** por aceitarem fazer parte da banca de defesa de mestrado.

A professora orientadora **Yara Maria Franco Moreno**, por toda a paciência, pelas brilhantes correções e colocações, pelo incentivo e apoio em todos os momentos. Foi um presente tê-la como orientadora no mestrado, e sinto-me privilegiada pela convivência dos últimos dois anos. Você é um exemplo de pessoa e de profissional. Muito obrigada!

As **colegas de mestrado** Rafa, Bruna, Cami, Amanda M., Amanda G., Thayz, Tabata, Morgana, Adri. Sem vocês essa jornada teria sido muito mais árdua. Obrigada pela oportunidade de conhecê-las e por dividir os momentos de alegrias e dificuldades. Agradeço também a Carol Camargo, pelo apoio desde os tempos de HC!

As minhas eternas **amigas “curitibanas”**, mesmo a distância foram imprescindíveis nessa conquista. Cada uma de maneira especial.

E por fim a minha família. Aos meus **pais, Rosita e Wilson**, pelo amor, apoio e incentivo incondicional. Por estarem ao meu lado nos momentos difíceis, de cansaço e desânimo. Mas também nos momentos felizes e de conquistas, sempre torcendo! Ao meu **irmão Jonathan**, meu companheiro de risadas e angústias, meu grande orgulho!

A todos que fizeram parte desse projeto. **Muito obrigada!**



“A satisfação está no esforço e não apenas na realização final.”

(Mahatma Gandhi)



## RESUMO

**Introdução:** A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética em que ocorre defeito no transporte do íon cloro causando a desidratação de secreções e a consequente produção de muco hiperviscoso com obstrução das vias aéreas, insuficiência pancreática e má absorção intestinal, o que acarreta no quadro de desnutrição. A desnutrição é considerada mau prognóstico para pacientes com FC e está associada à piora da função pulmonar. **Objetivo:** Verificar se há associação entre parâmetros do estado nutricional e função pulmonar em crianças e adolescentes com FC. **Métodos:** Estudo transversal composto por crianças e adolescentes com e sem FC, com idade entre 6 e 15 anos, estáveis clinicamente, recrutadas em um centro de referência para o tratamento de FC do estado de Santa Catarina. Os parâmetros do estado nutricional avaliados foram a triagem nutricional, parâmetros antropométricos e de bioimpedância elétrica. A partir dos dados antropométricos, foram calculados os percentis de índice de massa corporal para idade (P-IMC) e estatura-para-idade (E/I), escores-z de circunferência do braço (z-CB), dobra cutânea tricípital (z-DCT) e subescapular (z-DCSe) e área muscular do braço (z-AMB), percentual de gordura pelo somatório das dobras cutâneas (%GC). Por meio dos vetores de resistência e reactância originados pela bioimpedância elétrica (BIA), foram calculados o ângulo de fase padronizado (z-AF), escore-z da relação de resistência e de reactância pela altura (z-R/H e z-Xc/H), índice de resistência ( $\text{cm}^2/\Omega$ ) e análise vetorial por BIA (BIVA). A função pulmonar foi avaliada pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $\text{VEF}_1\%$ ) e considerado como comprometimento valores  $< 80\%$ . Foram realizados os testes-t, Mann-Whitney e a regressão de Poisson ajustada, com valores expressos em razão de prevalência (RP), adotando significância  $p < 0,05$ . **Resultados:** Foram avaliadas 46 crianças e adolescentes com FC, com mediana de 8,5 anos (IQR 7,55; 10,78), 47,83% feminino, 51,3% com  $\text{VEF}_1 < 80\%$ . A mediana de idade das crianças e adolescentes saudáveis foi de 8,8 anos (7,12; 11,42). Crianças e adolescentes com FC apresentaram valores de P-IMC, E/I, z-CB, z-AMB, z-DCT e z-DCSe menores em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ) e valores maiores de resistência e reactância ( $p = 0,001$ ). Entretanto, não houve diferença de %GC e z-AF entre os grupos. O índice de resistência ( $\text{cm}^2/\Omega$ ) foi menor nas crianças e adolescentes com FC ( $p = 0,036$ ). Em relação à BIVA, dentre as 13 crianças e adolescentes com FC classificadas como caquéticas ou magras, 61,5% apresentaram comprometimento da função pulmonar. Os

parâmetros antropométricos (P-IMC, z-DCT, z-DCSe e z-AMB) e de BIA (z-R/H, z-Xc/H e índice de resistência) estiveram associados ao comprometimento pulmonar. Valores menores dos parâmetros antropométricos e valores maiores de resistência e reactância estiveram associados ao aumento na prevalência de comprometimento pulmonar. A redução do índice de resistência ( $\text{cm}^2/\Omega$ ) esteve associada a maior prevalência de comprometimento pulmonar (RP 0,91;  $p<0,001$ ). A triagem nutricional específica para crianças e adolescentes com FC e BIVA também estiveram associadas ao comprometimento de função pulmonar. A prevalência ajustada de crianças e adolescentes com comprometimento da função pulmonar foi 50% maior em crianças e adolescentes classificadas como magras pela BIVA, embora não significativo ( $p=0,120$ ). Crianças e adolescentes em alto risco nutricional apresentaram RP 4,61 (1,23; 16,96) de comprometimento de função pulmonar. **Conclusão:** Foram evidenciadas tanto depleção de tecido adiposo subcutâneo quanto muscular nas crianças e adolescentes com FC. A melhora de parâmetros antropométricos e de triagem nutricional pode implicar na redução da prevalência de comprometimento pulmonar. O aumento nos vetores de resistência e reactância estiveram associados a maior prevalência de comprometimento pulmonar. Entretanto não foi encontrada associação com o AF. Dessa forma, a utilização dos parâmetros da BIA, como a resistência, como instrumento de avaliação e acompanhamento nutricional tornam-se promissores, tendo em vista que até o momento são escassas as equações preditivas para cálculo do %GC com base em parâmetros antropométricos ou de BIA que sejam específicas para a FC. São necessários estudos com maior amostra a fim de verificar a aplicabilidade da BIVA como instrumento de avaliação nutricional bem como a sua incorporação no protocolo de avaliação de FC.

**Palavras-chave:** 1. Fibrose cística. 2. Pediatria. 3. Antropometria. 4. Estado Nutricional. 5. Impedância elétrica. 6. Volume expiratório forçado.

## ABSTRACT

**Background:** Cystic Fibrosis (CF) is a genetic disease and it is caused by defect in the chloride channel and causes a dehydration of the secretions with hyperviscous mucus leading to chronic airway obstruction and pancreatic insufficiency, intestinal malabsorption and malnutrition. Malnutrition is associated with worst pulmonary function and mortality in children with CF. **Aims:** To examine the association between nutritional status parameters and lung function in children and adolescents with CF. **Methods:** A cross-sectional study with children and adolescents with and without CF, between 6 and 15 years old, clinically stable, recruited from a reference center for the treatment of FC in Santa Catarina, Brazil. Nutritional screening, anthropometric and bioelectrical impedance (BIA) were assessed. The percentiles of body mass index for age (P-BMI) and height-for-age (H/A) and the z-scores for mid-upper arm circumference (MUAC-z), triceps (TSF-z) and subscapular skinfolds thickness (SSF-z) and mid-upper arm muscle area (MUAMA-z) were calculated. The fat percentage by the sum of skinfolds (%BF), standardized phase angle (z-PA), the ratio of the resistance and reactance by the height (z-R/H and z-X/H), resistance index and vector analysis by BIA (BIVA) were analyzed. Lung function was assessed by forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>%) and values <80% were considered as impairment of the lung function. T-test, Mann-Whitney, and adjusted Poisson regression were performed, with values expressed in prevalence ratio (PR), considering p<0.05 as significant. **Results:** Forty-six children and adolescents with CF were evaluated, with 8.5 median age (7.55; 10.78), 47.83% female and 51.3% with FEV<sub>1</sub><80%. The median age of the control group was 8.8 years (7.12, 11.42). Children and adolescents with CF had P-BMI, H/A, MUAC-z, MUAMA-z, TSF-z and SSF-z lower than the control group (p <0.05) and higher values of resistance and reactance (p=0.001). However, there was no difference in %BF and z-PA between groups. The resistance index (cm<sup>2</sup>/Ω) was lower in children and adolescents with CF (p =0.036). Regarding BIVA, among 13 children and adolescents with CF classified as cachectic or thin, 61.5% had impaired lung function. The anthropometric (P-BMI, z-TSF, z-MUAMA, z-SSF) and BIA (z-R/H, z-Xc/H and resistance index) were associated with pulmonary impairment. Lower anthropometric parameters and higher values of resistance and reactance were associated with increased prevalence of pulmonary involvement. Lower values of the resistance index (cm<sup>2</sup>/Ω) was associated with higher prevalence of pulmonary

impairment (PR 0.91,  $p < 0.001$ ). The specific nutritional screening tool for children and adolescents with CF and BIVA were also associated with impairment of pulmonary function. The adjusted prevalence of children and adolescents with impaired lung function was 50% higher in children and adolescents classified as lean by BIVA, although not significant ( $p = 0.120$ ). Children and adolescents at high nutritional risk had PR 4.61 (1.23, 16.96) of impairment of the lung function.

**Conclusion:** It was observed muscle and subcutaneous adipose tissue depletion in children and adolescents with CF. The improvement of anthropometric parameters and nutritional screening could result in a reduction in the prevalence of lung impairment in children and adolescents with CF. The increase in vectors of resistance and reactance were associated with higher prevalence of pulmonary impairment. However, no association was observed with PA. The use of the BIA parameters, such as resistance, as tool for nutritional assessment is promising, considering that to up to the moment there are few predictive equations for %BF based on anthropometric or BIA that are specific for CF. Studies are needed with larger samples in order to verify the applicability of BIVA as a tool for nutritional assessment and its incorporation into the assessment protocol for CF.

**Keywords:** 1. Cystic Fibrosis. 2. Pediatrics 3. Anthropometry. 4. Nutritional Status. 5. Bioelectrical impedance. 6. Forced expiratory volume.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Figura esquemática da ação do canal de cloro CFTR em indivíduos normais e com a presença de mutação.....	30
Figura 2 - Representação do circuito elétrico corporal.....	45
Figura 3- Representação gráfica do ângulo de fase.....	49
Figura 4 - Representação gráfica bivariada com as regiões de probabilidade elípticas (elipses de 50, 75, e 95% de tolerância) no plano Resistência-Reactância (abscissa Resistência/Altura, ordenada Reactância/Altura; em $\Omega/m$ ).....	50
Figura 5 - Gráfico Resistência-Reactância com as elipses de tolerância de 50, 75, e 95% (abscissa Resistência/Altura, ordenada Reactância/Altura; em $\Omega/m$ ) e as classificações do estado nutricional .	52
Figura 6 - Gráfico Resistência-Reactância com as elipses de confiança (abscissa Resistência/Altura, ordenada Reactância/Altura; em $\Omega/m$ ) ...	52
Figura 7 - Ciclo vicioso entre comprometimento do estado nutricional e lesão pulmonar na Fibrose Cística.....	55
Figura 1 (Artigo Original) - Gráfico da análise vetorial de bioimpedância elétrica.....	89
Figura 2 (Artigo Original) - Fluxograma do recrutamento das crianças e adolescentes com fibrose cística.....	90





## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classes e fenótipos das mutações do Canal Regulador de Condutância Transmembrana de Fibrose Cística (CFTR) .....	29
Tabela 2- Estudos que avaliaram a associação entre estado nutricional e função pulmonar em pacientes com fibrose cística.....	42
Tabela 3 - Estudos que utilizam bioimpedância elétrica para avaliação da composição corporal em pacientes com fibrose cística.....	47
Tabela 4 – Substrato e condições ambientais ideais para micro-organismos para determinação bacteriológica.....	66
Tabela 1 (Artigo Original) - Caracterização de crianças e adolescentes com Fibrose Cística em seguimento clínico no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis. ....	91
Tabela 2 (Artigo Original) - Comparação dos parâmetros do estado nutricional entre crianças e adolescentes com Fibrose Cística em seguimento clínico no Hospital Infantil Joana de Gusmão e crianças saudáveis, Florianópolis. ....	92
Tabela 3 (Artigo Original) - Associação entre função pulmonar e parâmetros nutricionais de crianças e adolescentes com Fibrose Cística, Florianópolis. ....	93



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ângulo de fase
AMB	Área muscular do braço
AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina (Do inglês: <i>Adenosine Cyclic Monophosphate</i> )
BIA	Bioimpedância elétrica
BIVA	Análise vetorial de bioimpedância elétrica
CB	Circunferência do braço
CFTR	Canal regulador de condutância transmembrana de fibrose cística (Do inglês: <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> )
CMB	Circunferência muscular do braço
CVF	Capacidade vital forçada
DCB	Dobra cutânea bicipital
DCT	Dobra cutânea tricipital
DCSe	Dobra cutânea subescapular
DCSi	Dobra cutânea suprailíaca
DNA	Ácido desoxirribonucleico (Do inglês: <i>deoxyribonucleic acid</i> )
DXA	Absorciometria de dupla emissão de raios X (Do inglês: <i>Dual-energyx-ray absorptiometry</i> )
E/I	Estatura-para-idade
ENaC	Canais epiteliais de sódio (Do inglês: <i>epithelial sodium channel</i> )
FC	Fibrose Cística
GC	Gordura corporal
GER	Gasto energético de repouso
H	Altura
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão

IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IR	Índice de resistência
K <sup>+</sup>	Potássio
MG	Massa gorda
MLG	Massa livre de gordura
MM	Massa magra
Na <sup>+</sup>	Sódio
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
P/E	Peso-para-estatura
P/I	Peso-para-idade
P-IMC	Percentil de Índice de massa corporal-para-idade
PCL	Camada de líquido periciliar (Do inglês: <i>periciliary liquid layer</i> )
R	Resistência
R/H	Relação da resistência pela altura
RNA	Ácido ribonucleico
RP	Razão de prevalência
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
UI	Unidades Internacionais
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
WHO	Organização Mundial da Saúde (Do inglês: <i>World Health Organization</i> )
Xc	Reactância
Xc/H	Relação da reactância pela altura

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>23</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>27</b>
2.1 FIBROSE CÍSTICA.....	27
<b>2.1.1 Manifestações pulmonares</b> .....	<b>31</b>
<b>2.1.2 Manifestações Gastrointestinais</b> .....	<b>34</b>
<b>2.1.3 Estado Nutricional</b> .....	<b>37</b>
2.1.3.1 Parâmetros de avaliação do estado nutricional.....	44
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>57</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	57
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	57
<b>4 HIPÓTESES</b> .....	<b>59</b>
<b>5. MÉTODOS</b> .....	<b>61</b>
5.1 DESENHO DO ESTUDO.....	61
5.2 POPULAÇÃO.....	61
5.3 PROTOCOLO DA PESQUISA .....	61
5.4 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS .....	62
<b>5.4.1 Avaliação Nutricional</b> .....	<b>62</b>
5.4.1.1 Triagem Nutricional .....	62
5.4.1.2 Antropometria .....	62
5.4.1.3 Bioimpedância elétrica .....	64
<b>5.4.2 Função Pulmonar</b> .....	<b>65</b>
<b>5.4.3 Avaliação da Gravidade da Doença</b> .....	<b>65</b>
<b>5.4.4 Avaliação bacteriológica</b> .....	<b>65</b>
5.4.4.1 Coleta da amostra .....	65

5.4.4.2 Determinação bacteriológica.....	65
5.5 TRATAMENTO E ANÁLISE DE COLETA DE DADOS.....	66
5.6 PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA .....	67
<b>6 ARTIGO .....</b>	<b>69</b>
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>95</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>97</b>
<b>ANEXO A - Triagem Nutricional.....</b>	<b>119</b>
<b>ANEXO B – Escore de Schwachman-Kulczycki .....</b>	<b>121</b>
<b>ANEXO C – Aprovação do comitê de ética em pesquisa.....</b>	<b>123</b>
<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido....</b>	<b>125</b>
<b>APÊNDICE B- Protocolo de pesquisa.....</b>	<b>127</b>
<b>APÊNDICE C –Figura suplementar .....</b>	<b>129</b>
<b>APÊNDICE D – Nota de Imprensa .....</b>	<b>131</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC), ou mucoviscidose, é uma doença genética decorrente de uma alteração do cromossomo 7 que codifica a proteína transmembranática reguladora do transporte iônico de cloro – o Canal Regulador de Condutância Transmembrana de Fibrose Cística (CFTR - Do inglês: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), também chamada de canal de cloro (RIORDAN et al., 1989; SHEPPARD; WELSH, 1999; DAVIS, 2006). Este defeito afeta principalmente as células do tecido epitelial exócrino e acarreta em defeito no transporte do íon cloro causando a desidratação de secreções e a consequente produção de muco hiperviscoso com obstrução das vias aéreas, insuficiência pancreática e má absorção intestinal (LUBAMBA et al., 2012).

Considerada a doença autossômica recessiva mais comum entre indivíduos caucasianos, a FC apresenta frequência de cerca de 1 a cada 2500 nascidos vivos (ROMMENS et al., 1989; RATJEN; DÖRING, 2003). Segundo o Registro Brasileiro de Fibrose Cística, em seu primeiro relatório anual, em 2011, foram retratados 2182 pacientes com a doença no Brasil. Destes, 25,3% localizados na região sul, e 6,3 % especificamente em Santa Catarina (GBEFC, 2011).

A doença caracteriza-se pelo acometimento de múltiplos órgãos, principalmente pâncreas e pulmões (COHEN et al., 2005). A maior causa de morbi-mortalidade, nesta população, é a doença pulmonar, em decorrência de múltiplas infecções e inflamação crônica (JONES et al., 2003; WEISS et al., 2010). Em cerca de 90% dos casos, a doença pulmonar resulta em insuficiência respiratória (RAMSEY, 1996; BRUZZESE et al., 2007). As infecções pulmonares causadas por bactérias, como *Staphylococcus aureus* e bacilos Gram-negativos, como *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae* e *Burkholderia*, são os responsáveis pelas infecções crônicas durante a infância. Ao final da primeira década de vida, a infecção crônica pela *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) é frequentemente associada a maior morbimortalidade (ABMAN et al., 1991; RAMSEY, 1996).

Como resultado da obstrução dos ductos pancreáticos e prejuízo nas suas funções exócrinas, o comprometimento gastrointestinal, sobretudo pancreático, também se faz presente em aproximadamente 85% de todos os pacientes com FC (COLLINS, 1992; COHEN et al., 2005). Os sinais clínicos de insuficiência pancreática incluem má digestão e má absorção, diarreia e esteatorreia, perda de peso e, consequentemente, quadro de desnutrição (MICHEL et al., 2009).

A desnutrição e o retardo no crescimento determinam mau prognóstico para crianças e adolescentes com FC, afetando negativamente o curso da doença, com declínio da função pulmonar (OPIPARI-ARRIGAN et al., 2010). Há estreita relação entre índice de massa corporal (IMC) e função pulmonar, o que torna a intervenção nutricional de suma importância, sendo esta associada à melhora da função pulmonar e da sobrevida (SINAASPPPEL et al., 2002; ENGELEN et al., 2012).

Com objetivo de identificar crianças e adolescentes com FC que estejam em risco nutricional e que se beneficiariam de uma avaliação nutricional mais extensa, foi desenvolvida a triagem nutricional específica para esta população. Esta ferramenta se baseia em três categorias: da relação do peso para a altura, ganho diário de peso, e velocidade de altura anual (McDONALD, 2008).

Ainda, além de dados como peso e o IMC, a determinação da composição corporal é um importante parâmetro da avaliação do estado nutricional e pode identificar precocemente o comprometimento nutricional (BOROWITZ; CONBOY, 1994; STAPLETON et al., 2001; ENGELEN et al., 2012). A absorciometria de dupla emissão de raios X (DXA - Do inglês: *Dual-Energy X-ray Absorptiometry*) é considerada a melhor técnica para avaliar a composição corporal, incluindo massa óssea, massa livre de gordura (MLG) e massa de gordura (MG) (REIX; BELLON; BRAILLON, 2010). Entretanto, devido o alto custo da DXA, a utilização de instrumentos para análise de composição corporal menos dispendiosos, como a bioimpedância elétrica (BIA) e a antropometria, têm sido utilizados na prática clínica (ZIAI et al., 2014).

A circunferência do braço (CB) e dobra cutânea do tríceps (DCT) fornecem informações clínicas a respeito de massa magra (MM) e gordura subcutânea, respectivamente (BOROWITZ; BAKER; STALLINGS, 2002). A BIA é considerada uma técnica não invasiva, rápida e portátil (BARBOSA-SILVA et al., 2005), com a qual é possível estimar, por meio dos vetores de resistência (R) e reactância (Xc), tanto parâmetros de composição corporal como de hidratação (JAFFRIN, 2009). Dessa maneira, a BIA pode detectar mudanças na água corporal, que podem estar alterados em diversas situações clínicas, como na FC (BOROWITZ; CONBOY, 1994). Por meio da análise vetorial de BIA (BIVA) é possível agregar tanto informações referentes ao estado hídrico quanto de massa celular, independente de equações preditivas (PICCOLI; PILLON; DUMLER, 2002; PICCOLI, 2002).

Tendo em vista que a manutenção do estado nutricional satisfatório é parte integrante do tratamento de pacientes com FC, a



identificação de parâmetros nutricionais que identifiquem precocemente seu comprometimento em crianças e adolescentes com FC e que estejam associados à função pulmonar pode auxiliar na compreensão do processo da doença, permitir a avaliação da eficácia das intervenções médicas e nutricionais, além de identificar as crianças em maior risco de desnutrição permitindo intervenção nutricional precoce.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 FIBROSE CÍSTICA

A FC é uma doença hereditária, autossômica recessiva, caracterizada por uma mutação no braço longo do cromossomo 7, locus q31, formado por 250 quilobases de ácido desoxirribonucleico (DNA), com 27 *exons*, que codifica o ácido ribonucleico (RNA) mensageiro que transcreve a proteína transmembranática CFTR (KEREM et al., 1989; ZIELENSKI et al., 1991; RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002). A CFTR contém 1480 resíduos de aminoácidos e é regulada primariamente pelo monofosfato cíclico de adenosina (AMPc – Do inglês: *Adenosine Cyclic Monophosphate*); está localizado na região apical das células epiteliais, principalmente das glândulas exócrinas. Assim, alterações no funcionamento deste canal levam a um desequilíbrio iônico e hídrico influenciando no conteúdo das secreções celulares (ANDERSON et al., 1991; HAMOSH; COREY, 1993)

Com frequência global média de 1 em cada 2.000 a 3.000 nascidos vivos, a FC é a doença fatal autossômica recessiva mais comum entre a população caucasiana, e afeta mundialmente cerca de 70.000 indivíduos (BARRET; ALAGELY; TOPOL, 2012).

Entretanto, a estimativa de incidência da doença ainda é um desafio, devido à heterogeneidade de apresentação da doença (diagnóstico tardio, falta de diagnósticos em decorrência de morte precoce), limitações dos testes de diagnóstico (falso negativo), análises genéticas incompletas, realização da triagem neonatal em apenas uma parcela da população, além de casos não notificados ou mal classificados (SALVATORE et al., 2011). Porém, sabe-se que esses valores variam conforme a etnia, alcançando frequência de 1 em cada 9.000 nascidos vivos na população hispânica, 1 em cada 15.000 na população afro-americana e 1 em cada 32.000 na população asiática (GIBSON; BURNS; RAMSEY, 2003). Na Europa, verifica-se incidência média de 1:2.000 a 3.000 nascidos vivos, enquanto na América do Norte os valores observados são de 1:3.500 e na América Latina, por se tratar de população etnicamente heterogênea, a incidência varia entre 1:3.900 a 1:8.500. No Brasil a incidência da doença, de acordo com a *World Health Organization* (2002), é de 1:6.902 nascidos vivos. No levantamento realizado por Santos et al. (2005), a incidência de FC no Paraná foi de 1:9.520 nascidos vivos. No estado de Santa Catarina estima-se incidência média de 1:8.700 (SIH et al., 2012),

enquanto que no Rio Grande do Sul estima-se incidência de 1:1.587 (RASKIN et al., 2008).

Da mesma forma que a estimativa de incidência, as prevalências são consideradas incertas em razão de registros realizados com qualidades diferentes (FARREL, 2008). No Brasil, de acordo com o 1º Relatório Anual, divulgado pelo Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC, 2009), verificou-se prevalência de 1.252 pacientes. Aproximadamente 35% (n=439) dos casos estavam localizados na região sul, sendo Santa Catarina (SC), com 10,2%, o quarto estado mais acometido, atrás apenas de São Paulo (32,1%), Rio Grande do Sul (20,3%) e Bahia (19,5%) (GBEFC, 2009). Em 2010, observou-se prevalência total de 1.798 pacientes com FC, destes, 121 (6,7%) nascidos em SC e 106 (5,9%) tratados em centros de referência em SC (GBEFC, 2010). Em 2011, o número total de pacientes com FC passou a 2.182, sendo 25,3% na região sul e 5,6% atendidos em Santa Catarina (GBEFC, 2011).

O diagnóstico da FC é realizado com base nas concentrações de sódio e cloreto no suor de pacientes, os quais se apresentam de duas até 4 vezes mais elevadas que o normal (SANT'AGNASE et al., 1953). A dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtido pelo método da iontoforese por pilocarpina, padronizado por Gibson e Cooke (1959) é considerado o padrão ouro no diagnóstico de FC (COLLIE et al., 2014).

De acordo com as diretrizes publicadas pelo Consenso Europeu de Fibrose Cística e da Fundação Americana de Fibrose Cística o diagnóstico de FC consiste em características clínicas específicas, tais como insuficiência pancreática exócrina, infecção do trato respiratório persistente, bronquiectasia em ambos os pulmões e hipertripsinogenemia neonatal, associado à concentração de cloreto no suor maior do que 60 mmol/L, ou no intervalo intermediário (30-59 mmol/L para lactentes com menos de 6 meses de idade, 40-59 mmol/L para as pessoas mais velhas), ou quando são identificadas duas mutações CFTR causadores da doença (De BOECK et al., 2006; FARREL et al., 2008).

Em relação às mutações genéticas, em 1989 o gene responsável pela codificação do CFTR foi primeiramente identificado e após, foram descritas as diversas mutações existentes, e que atualmente podem ser agrupadas em seis classes de mutações, conforme exposto na Tabela 1 (RIORDAN et al., 1989; ROMMENS et al., 1989). A mutação mais comumente encontrada é a deleção de 3 pares de bases localizado no códon 508 ( $\Delta F508$ ), representando cerca de 70% dos casos de FC (MORRAL et al., 1994). No Brasil, cerca de 64% dos pacientes apresentam essa mutação (GBEFC, 2010). Os fenótipos decorrentes das

mutações variam em sua gravidade, e atingem múltiplos órgãos (LYCZAK et al., 2002). As classes I, II, III e VI usualmente resultam em insuficiência pancreática e são consideradas mais graves; enquanto as classes IV e V estão associadas manifestações leves da doença, com função pancreática normal (GEBOREK; HJELTE, 2011).

Tabela 1 – Classes e fenótipos das mutações do Canal Regulador de Condutância Transmembrana de Fibrose Cística (CFTR)

Classe	Mutações	Fenótipo
I	W1282X, Trp1282X	Produção ausente de CFTR
II	Phe508del ( $\Delta$ F508)	Processamento intracelular de CFTR inadequado, acarretando em menor quantidade do canal a nível apical da membrana plasmática
III	G551D, Gly551Asp	Defeito na regulação dos canais CFTR da membrana plasmática apical
IV	Arg117His (R117H)	Defeito na permeabilidade a ânions pelo CFTR
V	3849+10KbC>T	Redução na síntese de CFTR
VI	Gln1412X (Q1412X)	Alteração do tempo de permanência do CFTR na membrana apical

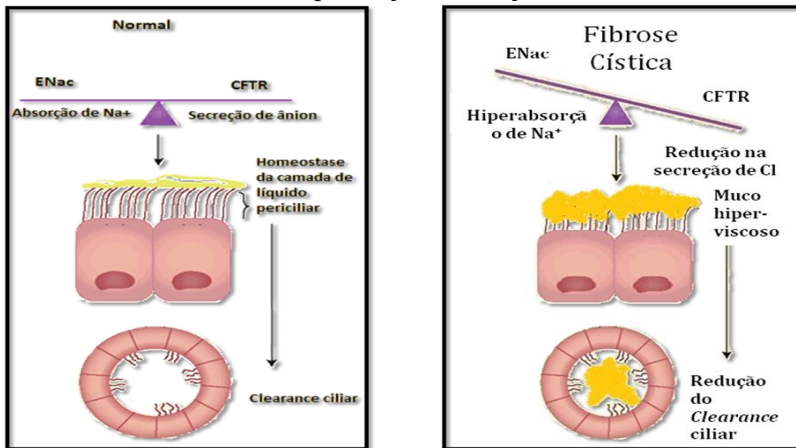
Fonte: Adaptado de Kreindler (2010); Thursfield; Davies (2012)

Embora nas últimas décadas tenha havido progresso na compreensão da fisiopatologia da doença, o mecanismo pelo qual a mutação do canal de cloreto CFTR gera alterações fenotípicas ainda não foram bem esclarecidas. No entanto, existem hipóteses que foram desenvolvidas na tentativa de explicar tal fenômeno (COHEN; PRINCE, 2012). Basicamente, os produtos de secreção mucóide dos tecidos epiteliais de pulmão, pâncreas, fígado e intestino apresentam uma viscosidade elevada. Dessa forma, a fisiopatologia é caracterizada por obstrução destes órgãos com danos secundários e, finalmente, a destruição (SINAASAPPEL, 1992).

Além do seu papel como um canal de cloro, o CFTR é crucial na regulação do transporte de outros íons, especialmente sódio e bicarbonato, como pode ser observado na figura 1 (STUTTS; ROSSIER; BOUCHER, 1997; COAKLEY et al., 2003). A falta de função do CFTR resulta na absorção de sódio por meio dos canais epiteliais de sódio (ENaC - do inglês: *epithelial sodium channel*). Na FC, o canal ENaC

das vias aéreas está aumentado em cerca de 200 a 300% de forma anormal, estimulado pelo aumento de AMPc intracelular (STUTTS; ROSSIER; BOUCHER, 1997). O ENaC é expresso na membrana apical de células epiteliais e, juntamente com a bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase basolateral, regula a reabsorção de sódio e água, participando assim, da regulação da homeostase e da produção de secreções epiteliais, como secreções pancreáticas, salivares e pulmonares, acarretando o desenvolvimento de muco e secreções desidratadas e espessas, o que desencadeia as manifestações clínicas típicas da FC (BHALLA; HALLOWS, 2008). Portanto, o ENaC parece exercer papel importante na patogênese da FC (DONALDSON; BOUCHER, 2007).

Figura 1 - Figura esquemática da ação do canal de cloro CFTR em indivíduos normais e com a presença de mutação



Onde: ENaC – canal epitelial de sódio; CFTR - Canal Regulador de Condutância Transmembrana de Fibrose Cística; Na – sódio; Cl - cloro

Dessa maneira, a redução ou ausência da função do CFTR nas células epiteliais resulta não somente na redução da permeabilidade de cloreto, mas também no aumento da absorção de sódio, o que acarreta muco grosso e viscoso. Em virtude da presença desse muco hiperviscoso, observa-se o desenvolvimento das características clínicas típicas da FC que incluem manifestações pulmonares, gastrointestinais com insuficiência pancreática exócrina, hepatopatia e diabetes relacionada à FC, e alteração de estado nutricional (WEILER; DRUMM, 2013).

### 2.1.1 Manifestações pulmonares

Acredita-se que a alteração do ambiente das vias respiratórias decorrente da obstrução pelo muco anormal com consequente infecção por micro-organismos com uma predileção para as vias aéreas, particularmente *P. aeruginosa*, seja o principal efeito fisiopatológico da FC no pulmão (ELBORN; SHALE, 1990; KONSTAN; BERGER, 1997).

No tecido pulmonar, o líquido da superfície das vias aéreas é responsável pela primeira linha de defesa contra agentes patogênicos inalados. Reveste a superfície epitelial e é constituído por duas camadas distintas: uma aquosa, a qual envolve os cílios na superfície apical das células ciliadas, a camada de líquido periciliar (PCL – do inglês: *periciliary liquid layer*), e uma camada rica em mucinas, a camada de muco, localizada sobre a PCL (MATSUI et al., 1998). Em indivíduos saudáveis, a PCL apresenta consistência pouco viscosa, fornecendo ambiente próprio para facilitar o batimento ciliar, limpeza do muco, aumentando assim o *clearance* ciliar (THELIN; BOUCHER, 2007). Nos indivíduos com FC, devido à redução da secreção de água e de cloreto e à reabsorção excessiva de sódio, há redução significativa do volume de PCL com consequente desidratação da camada de muco acarretando em obstrução das vias aéreas o que o torna aderente ao glicocálice celular, desencadeando prejuízo do *clearance* mucociliar e propiciando ambiente próprio para colonização bacteriana por agentes patogênicos, tais como *P. aeruginosa* (KNOWLES et al., 1997; MATSUI et al., 1998; THELIN; BOUCHER, 2007; O’SULLIVAN; FREEDMAN, 2009; COHEN; PRINCE, 2012).

O CFTR está também envolvido no transporte de bicarbonato. A deficiência na secreção de bicarbonato leva à baixa solubilidade e agregação de mucinas luminais além de alterar a regulação do pH do líquido da superfície das vias aéreas. O pH anormalmente baixo pode afetar a viscosidade do muco, e por consequência, ocorre agravamento da patogênese da FC por favorecer a infecção por micro-organismos (COAKLEY et al., 2003; QUINTON, 2008).

*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* são os patógenos mais prevalentes em indivíduos com FC, e até um ano de idade, a maioria dos pacientes são colonizados com pelo menos uma dessas bactérias (ROSENFELD et al., 2001; STARNER; McCRAY JR, 2005). *Staphylococcus aureus* está associado com infecções nos primeiros anos de vida e normalmente precede a infecção por *P. aeruginosa*. Até a adolescência, a maioria dos pacientes torna-se

infectado cronicamente pela *P. aeruginosa*. O *Haemophilus influenzae*, costuma ser pouco diagnosticado, visto que este pode coexistir com outras bactérias patogênicas, como a *P. aeruginosa* (ELBORN; SHALE, 1990; ROSENFELD et al., 2001; STARNER; McCRAY JR, 2005).

A infecção precoce por *P. aeruginosa*, antes dos 5 anos de idade, está fortemente associada com a gravidade da doença pulmonar na idade adulta, sobretudo se for do tipo mucóide, ou seja, bactérias produtoras de matriz extracelular de glicoproteínas estruturalmente semelhantes às mucinas (STARNER; McCRAY Jr, 2005; PITTMAN et al., 2011). A infecção precoce por *P. aeruginosa* mucóide está associada à diminuição na sobrevivência em até 4 vezes, e pode ser prevenida por antibioticoterapia agressiva e de maneira profilática ou curativa (DEMKO, BYARD; DAVIS, 1994; HOIBY, CIOFU; BJARNSHOLT, 2010). No sexo feminino, a mutação  $\Delta F508$ , a redução da função pulmonar e a cultura de escarro positiva para *Staphylococcus aureus* são fatores de risco importantes para infecção por *P. aeruginosa* mucóide (LEVY et al., 2008).

Segundo Zhanhai et al. (2005), na coorte conduzida com 56 crianças fibrocísticas, verificou-se que a infecção por *P. aeruginosa* do tipo não mucóide e mucóide foram adquiridas em idades medianas de 1 e 13 anos respectivamente. O tempo mediano de transição de não mucóide para mucóide foi de 10,9 anos.

O comprometimento da função pulmonar é um importante problema de saúde para pacientes com FC. A espirometria é recomendada para avaliar a função pulmonar em pacientes com FC, e é muito utilizada como desfecho em ensaios clínicos (LIN et al., 2013). A espirometria é a medida do ar que entra e sai dos pulmões e pode ser realizada durante manobras expiratórias forçadas ou na respiração lenta (PEREIRA, 2002). É o instrumento mais comumente utilizado na prática clínica em escolares e adultos com FC, sendo recomendada em toda consulta médica. No entanto, sua utilização em crianças menores de 5 anos ainda é limitada. A realização da espirometria requer concentração, cooperação, técnica e controle da respiração, o que pode ser difícil alcançar em crianças em idade pré-escolar (KEREM et al., 2005; FREIRE; ABREU e SILVA; ARAÚJO, 2008; GAFFIN et al., 2010).

Por meio da espirometria, podem-se obter dados de capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), fluxo expiratório máximo e fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital (KEREM et al., 2005; FREIRE; ABREU e SILVA; ARAÚJO, 2008). A CVF refere-se à quantidade total de ar



expirado com esforço máximo após uma inspiração máxima. O  $VEF_1$  representa a quantidade de ar expirado depois de uma inspiração máxima, durante o primeiro segundo de uma expiração forçada (JAT, 2013). O  $VEF_1$  foi demonstrado ser o prognóstico clínico mais forte de mortalidade (KEREM et al., 2005). Muitos estudos em pacientes com FC utilizam parâmetros da espirometria, especialmente  $VEF_1$  e a CVF como resultados primários ou secundários, visto que esses parâmetros são objetivos e menos propensos a vieses. Ainda, são amplamente utilizados para monitorar a evolução da doença (GOSS; BURNS, 2007; VILOZNI et al., 2007; STOCKS, THIA; SONNAPPA, 2012; JAT, 2013).

No estudo brasileiro, realizado com 65 pacientes com FC com idade média de  $24,5 \pm 7,2$  anos, foi observada a prevalência de alteração da função pulmonar por meio da espirometria em 88% dos pacientes, enquanto que apenas 12% apresentaram função pulmonar preservada. O distúrbio mais frequente na população de estudo foi o distúrbio ventilatório obstrutivo com redução do parâmetro CVF (ZIEGLER et al., 2009).

Contudo, nem sempre é possível a realização de exames de função pulmonar, por isso, são aplicados testes para avaliação da gravidade por meio de escores clínicos, como o escore proposto por Shwachman-Kulczycki (1958) e por Brasfield (1979). O escore de Shwachman-Kulczycki foi desenvolvido em 1958 com objetivo de avaliar a gravidade da doença por meio da avaliação clínica e radiológica, e, apesar do desenvolvimento de outros instrumentos, é o escore mais utilizado nesta população, embora apresente limitações como a subjetividade na avaliação clínica e a não inclusão do teste de função pulmonar (STOLLAR et al., 2011). Em estudo conduzido com 40 crianças e adolescentes com FC, com idade entre 5 e 16 anos, o escore de Shwachman-Kulczycki foi positivamente correlacionado com o parâmetro  $\%VEF_1$  da espirometria ( $r = 0,50$ ) (FREIRE, ABREU e SILVA; ARAÚJO, 2008).

A história natural da doença pulmonar na FC inclui a progressão crônica culminando em episódios intermitentes de piora aguda, as chamadas exacerbações pulmonares (BHATT, 2013). Exacerbações da doença pulmonar são muito comuns e apresentam-se clinicamente com mudanças na tosse, dispneia, anorexia e perda de peso, e diminuição nos parâmetros de espirometria (GOSS; BURNS, 2007). O distúrbio ventilatório na FC é predominantemente do tipo obstrutivo, devido ao acúmulo de secreção. Com o objetivo de avaliar a gravidade e a progressão da doença pulmonar, são utilizados como instrumentos a

radiografia de tórax e tomografia, dados clínicos e os testes de função pulmonar, realizados por meio de espirometria (STOLLAR et al., 2011; MURAMATU; STIRBULOV; FORTE, 2013).

Uma vez que a FC não tem cura, o tratamento consiste em alívio de sintomas e correção de disfunções orgânicas (RAMSEY, 1996). Os princípios fundamentais do tratamento são: combate a infecções pulmonares e melhora da drenagem brônquica (DAVIS, 1994). A terapêutica padrão inclui antibioticoterapia, higiene brônquica, fármacos com ação mucolítica e broncodilatadora e anti-inflamatórios (DALCIN; SILVA, 2008).

O tratamento da FC melhorou ao longo das últimas décadas o que acarretou no aumento da expectativa de vida dos pacientes. Anteriormente considerada fatal na infância, atualmente a FC é considerada uma doença em que a maioria dos pacientes sobrevive até a idade adulta. Estima-se que as crianças com FC nascidas em 2000 alcancem em média a idade de 50 anos (WAUGH et al., 2012). Hoje, a estimativa da mediana de idade prevista é de 36,5 anos (VIENI et al., 2013).

### **2.1.2 Manifestações Gastrointestinais**

Da mesma forma que no tecido epitelial das vias aéreas, o CFTR é encontrado ao longo de todo o epitélio do trato gastrointestinal, incluindo pâncreas e sistema hepatobiliar, levando a manifestações gastrointestinais (MARINO et al., 1991; GELFOND; BOROWITZ, 2012). Essas manifestações podem ter início na infância, com a presença do íleo meconial, uma obstrução intestinal neonatal. A maioria dos pacientes com FC apresenta insuficiência pancreática, a qual é vista no início da vida, sobretudo quando há a presença da mutação  $\Delta F508$  (KINNMAN et al., 2000; WALKOWIAK et al., 2005).

No que concerne às secreções pancreáticas, a falha na secreção de alguns ânions resulta em bloqueio de ductos ou da glândula por macromoléculas precipitadas, e o subsequente extravazamento de enzimas proteolíticas, as quais são responsáveis pela destruição do parênquima e a insuficiência pancreática exócrina (FRIZZELL; HANRAHAN, 2012; GELFOND; BOROWITZ, 2012). A má digestão resultante da degradação pancreática implica em má absorção de gordura e vitaminas lipossolúveis, que em conjunto, acarretam em esteatorreia e gradual perda de peso (KREMER et al., 2008; NAKAJIMA et al., 2012)

Devido a secreção anormal de bicarbonato, pelo pâncreas, e pela hipersecreção de ácido gástrico, pela ação de gastrina, o pH duodenal é reduzido, o que leva ao atraso da liberação de secreções e inibição enzimática. Assim, a digestão de hidratos de carbono torna-se prejudicada devido à ausência da atividade da amilase pancreática, bem como a digestão de lipídeos, pela redução da lípase pancreática (COX; ISENBERG; AMENT, 1982; BARRACLOUGH; TAYLOR, 1996; TAYLOR et al., 1999; SARLES, 2012). Há ainda outros fatores contribuintes para a má absorção de gordura, mesmo naqueles em terapia de substituição de enzimas pancreáticas, tais como a alteração da composição e da secreção da bile, precipitação ou a inativação de sais biliares. Além disso, a alteração da mucosa do intestino delgado e as alterações na camada de muco contribuem para a ineficiência da absorção intestinal de ácidos graxos de cadeia longa (ZENTLER-MUNRO et al., 1984; ZENTLER-MUNRO et al., 1985; KALIVIANAKIS et al., 1999; PERETTI et al., 2006; SARLES, 2012).

O diagnóstico de insuficiência pancreática pode ser realizado de forma direta, por meio do teste da secretina-colecistoquinina, ou indireta, por meio da análise de gordura fecal de 72 horas, esteatócrito ou elastase fecal-1. O teste da secretina-colecistoquinina, mesmo sendo invasivo e, assim, inadequado para uma avaliação pediátrica de rotina, continua a ser o critério padrão para a detecção de insuficiência pancreática (TARDELLI et al., 2013). Já o método indireto da análise de gordura fecal de 72 horas implica em uma coleta de fezes de três dias e o registro de ingestão de gordura para o posterior cálculo do coeficiente de absorção de gordura (WAGNER et al., 2002).

Verifica-se que aproximadamente 85% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática exócrina (VIJVER et al., 2011). Sabe-se que o pâncreas secreta enzimas digestivas (lípase, protease e amilase) para o lúmen duodenal, facilitando a digestão de macronutrientes. Dessa maneira, indivíduos com FC que apresentam insuficiência pancreática absorvem os nutrientes de forma ineficiente. Como consequência, suplementos enzimáticos são prescritos. Mesmo com a suplementação de enzimas pancreáticas, 100% da digestão das gorduras não é restabelecida (STAAB, 2004).

Para tratamento da insuficiência pancreática exócrina, prescreve-se a terapia de reposição enzimática. Pacientes não tratados apresentarão dificuldades de digestão e absorção, com deficiências de ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis. Por convenção, os produtos de terapia de reposição enzimática são agrupados de acordo com a quantidade de lípase; no entanto, deve-se ressaltar que há a presença das

enzimas amilases e proteases e estas podem diferir entre os produtos. As formulações enzimáticas antigas, as quais continham pancreatina, eram obtidas de suínos ou bovinos. Atualmente, utiliza-se a pancrelipase, extraída de suínos, considerada mais potente (KUHN et al., 2010).

O início da terapia de reposição enzimática deve ocorrer assim que o paciente apresente sinais clínicos de má absorção como esteatorréia e perda de peso. Segundo o Consenso Britânico de Fibrose Cística, a dosagem não deve ultrapassar 10.000 UI (Unidades Internacionais)/kg de peso/dia (TAYLOR et al., 2002). As dosagens devem ser individualizadas conforme a presença de esteatorreia e ajustadas ao consumo de lipídeos (KUHN et al., 2010).

Além da suplementação enzimática, é frequente a suplementação vitamínica, especialmente as vitaminas lipossolúveis. A fim de evitar a hipervitaminose, de acordo com o Consenso Europeu, a suplementação vitamínica deve ser realizada apenas até a correção da deficiência, por meio da normalização das concentrações sanguíneas, e a monitoração bioquímica deve ser realizada anualmente (SINAASAPPEL et al., 2002; BOROWITZ et al., 2009).

Outra alteração gastrointestinal que pode ser encontrada na FC é o crescimento bacteriano intraluminal exagerado, o que contribui para má digestão e fermentação (SARLES, 2012). Os distúrbios da motilidade gastrointestinal são frequentemente relatados na FC, como a presença de refluxo gastroesofágico, resultado de defeitos da motilidade esofágica, e constipação, pelo tempo de trânsito intestinal prolongado (VAN DER DOEF et al., 2011). Em pacientes adultos, o refluxo pode ser um fenômeno secundário à disfunção respiratória. A prevalência de refluxo gastroesofágico, em pacientes com FC, tem sido estimada entre 35 e 81% (LEDSON; TRAN; WALSHAW, 1998; PAUWELS et al., 2012)

Em pacientes com FC, com o avanço da idade, as ilhotas pancreáticas podem também ser destruídas, levando ao desenvolvimento de diabetes relacionada à FC, o que ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes com FC com mais de 20 anos de idade (FRIZZELL; HANRAHAN, 2012; GELFOND; BOROWITZ, 2012; TIERNEY, 2012; WAUGH et al., 2012).

Assim, as perdas de energia e os déficits nutricionais causados pela má absorção, doença hepática relacionada à FC, diabetes relacionada à FC, além de várias questões psicossociais, incluindo o estresse e a falta de adesão à terapia, culminam em alterações do estado nutricional que interferem diretamente no prognóstico desses pacientes (CULHANE et al., 2013).

### 2.1.3 Estado Nutricional

Como fatores de risco para progressão da doença incluem-se IMC e colonização das vias aéreas por bactérias patogênicas, como a *P. aeruginosa* (NICK et al., 2010; KEREM et al., 1990). Embora tenha se observado avanço no tratamento clínico e nutricional, com melhora na sobrevida dos pacientes com FC, a desnutrição e o déficit de crescimento ainda são questões frequentes para os pacientes com FC (GASPAR et al., 2002; CULHANE et al., 2013). A prevalência de desnutrição em pacientes com FC é elevada (20% a 30%), embora estes valores variem muito dependendo do grupo de estudo, com maior prevalência em pacientes com insuficiência pancreática (OLIVEIRA et al., 2012). De acordo com o relatório anual, divulgado em 2011 pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística, 40,2% das crianças com FC, no Brasil, apresentaram desnutrição e/ou déficit de crescimento no momento do diagnóstico.

A função pulmonar e o estado nutricional estão intimamente relacionados, e a perda de peso pode levar à diminuição da massa magra corpórea, com consequências sobre músculos respiratórios. Ou seja, observa-se diminuição das forças contráteis do músculo do diafragma transversal e diminuição da força e resistência muscular respiratória (SCHÖNI; CASALTA-AEBISCHER, 2000). Ainda, a desnutrição acarreta em piora da imunidade, predispondo o indivíduo ao maior risco de infecções (BERLINSKI et al., 2002; TIERNEY, 2012). Dessa maneira, a desnutrição proteico-calórica é uma complicação comum da FC que afeta diretamente o prognóstico da doença (KRAEMER et al., 1978; PENCHARZ; DURIE, 2000; HAACK; NOVAES, 2012).

Gozdzik et al. (2008) verificaram, em um grupo de 39 adultos poloneses, entre 18 e 33 anos, com FC, que os desnutridos apresentaram piores condições pulmonares de acordo com os parâmetros da CVF e o VEF<sub>1</sub>. Achado este similar à coorte com 3.298 pacientes acima de 2 anos de idade conduzida pela Sociedade Alemã de Fibrose Cística. Neste estudo, os pacientes com desnutrição obtiveram valores médios de VEF<sub>1</sub> significativamente menores ( $p < 0,05$ ); adolescentes desnutridos reduziram o VEF<sub>1</sub> em cerca de 20%, enquanto que adolescentes eutróficos mantiveram os níveis acima de 80%, o que caracteriza comprometimento de função pulmonar (STEINKAMP et al., 2002).

Em 2001, Sharma et al., em estudo com 584 indivíduos com FC, de 7 a 45 anos de idade, observaram que a perda de peso foi fator independente de mortalidade. Vieni et al. (2013), por sua vez, demonstraram que a baixa estatura também é um fator de risco

independente para mortalidade, em pacientes com FC. Em uma coorte com 3142 crianças, observou-se que o maior percentil de peso-para-idade (P/I) aos 4 anos esteve associado ao maior percentil de estatura-para-idade (E/I), melhor função pulmonar e melhor sobrevida aos 18 anos (YEN; QUINTON; BOROWITZ, 2013).

Existe uma variedade de fatores complexos que resultam em desequilíbrio de energia nos indivíduos com FC, os quais podem ser atribuídos a três categorias: redução na ingestão energética, aumento no gasto energético de repouso (GER) e perdas de nutrientes por má absorção (DURIE; PENCHARZ, 1989; MacDONALD, 1996; CULHANE et al., 2013). Esses fatores ocorrem principalmente devido à inflamação pulmonar crônica e infecções e da má absorção causada pela insuficiência pancreática e diminuição do fluxo de biliar (HAACK; NOVAES, 2012).

A resposta inflamatória é acompanhada por resposta catabólica aguda, e na FC, essa resposta é praticamente contínua, particularmente em indivíduos com infecção crônica, e apresenta ligeira redução após o tratamento com antibiótico específico. As citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina-1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) são responsáveis por mediar a resposta catabólica com a mobilização de gordura e proteína como fontes de energia alternativa. Assim, acredita-se que o estado inflamatório e respostas metabólicas à infecção pulmonar crônica possam ter um impacto na composição corporal (IONESCU et al., 2000; IONESCU et al., 2002; YI-MENG; TIE-YING; XIN-MIN, 2006).

Ranganathan et al. (2011) concluíram que a inflamação pulmonar, avaliada por meio de citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  em lavado bronco alveolar, em recém-nascidos com FC diagnosticados pela triagem neonatal, está associada a pior estado nutricional, definido pelo percentil de IMC-para-idade (P-IMC).

Ainda, a infecção bacteriana crônica das vias respiratórias por micro-organismos, como *P. aeruginosa*, causam a destruição e a perda da função pulmonar, acarretando piora do estado nutricional. Uma das principais causas de depleção nutricional é o aumento do gasto de energia devido à infecção e inflamação pulmonares (CHAVES et al., 2009). Dessa maneira, verifica-se aumento do GER em decorrência de infecções bacterianas recorrentes, estado inflamatório crônico, do gasto de energia proveniente das altas exigências do trabalho respiratório, e da má absorção intestinal (BELL et al., 2000; SIMON; DREHMER; MENNA-BARRETO, 2009). É bem estabelecido pela literatura que a

doença pulmonar obstrutiva aumenta o gasto de energia proveniente das altas exigências do trabalho respiratório (MATEL; MILLA, 2009).

Allen et al. (2003) observaram, por meio de calorimetria indireta que em crianças e adolescentes com FC o GER mostrou-se significativamente elevado quando comparados com controles saudáveis. A insuficiência pancreática foi o mais forte preditor de GER elevado. Ainda, o GER foi maior em meninas, o que pode explicar as suas dificuldades em manter seu peso e pode contribuir para a expectativa de vida mais curta.

Mesmo quando relativamente estáveis, os pacientes muitas vezes expressam apetite reduzido e anorexia relacionados à infecção, refluxo gastro-esofágico, alteração de hábito intestinal e/ou dor abdominal (DURIE; PENCHARZ, 1989; ABBOTT et al., 2007; WOESTENENK et al., 2012). Dessa forma, intervenções nutricionais com a finalidade de otimizar a ingestão alimentar tornam-se, muitas vezes, difíceis de serem incorporadas (WOESTENENK et al., 2012). Para manter peso adequado alguns indivíduos necessitam de suplementos nutritivos e/ou terapia nutricional enteral, via sonda nasogástrica ou gastrostomia (ERSKINE; LINGARD; SONTAG, 2007).

O papel do tratamento dietético visa melhorar ou manter o estado nutricional adequado e atenuar o ciclo vicioso da desnutrição-infecção (HAACK; NOVAES, 2012). O consumo alimentar adequado às necessidades nutricionais é um componente essencial para o tratamento nutricional de pacientes com FC. Pacientes com FC têm necessidades calóricas elevadas e são aconselhados a consumir dieta de alto valor calórico, rica em gordura (TIERNEY, 2012). Calorias extras são particularmente necessárias durante a exacerbação pulmonar, quando o apetite tende a diminuir (ABBOTT et al., 2007). As recomendações aos pacientes com FC devem ser elaboradas de forma que estes atinjam aproximadamente 200% da ingestão calórica diária recomendada (SINAASAPPEL et al. 2002; STALLINGS et al. 2008). Também se indica um maior consumo de lipídeos (35 a 40% das calorias totais), desde que haja suplementação adequada de enzimas (BOROWITZ, BAKER e STALLINGS, 2002). Existem poucas recomendações na literatura com relação à ingestão proteica. Em média, recomenda-se que esta compreenda entre 15 a 20% do valor energético total. Contudo, a ingestão proteica parece estar correlacionada com ingestão energética de maneira que supõe-se que pacientes com FC que apresentam ingestão suficiente em energia tenham consumo proteico adequado (MICHEL et al., 2009; CHAVES; CUNHA, 2012).

Indivíduos que não atingem as recomendações nutricionais requerem intervenção nutricional. A suplementação com terapia nutricional enteral deve ser considerada sempre que o paciente demonstre sinais de retardo de crescimento. A utilização de gastrostomia noturna pode ser recomendada após a avaliação multidisciplinar em casos específicos (POHL, 2010).

Resultados clínicos tendem a melhorar quando as causas da desnutrição, sejam agudas ou crônicas, são tratadas de forma adequada (ZEMEL et al., 2000). Estudos de coorte longitudinais apontam para uma maior sobrevida entre os pacientes com o melhor estado nutricional (COREY et al., 1988; LAI et al., 1999). Portanto, a detecção precoce da desnutrição é fundamental para permitir intervenção e reabilitação adequadas (WIEDEMANN et al., 2007).

Para tal, o estado nutricional dos pacientes com FC deve ser regularmente avaliado, a fim de estabelecer medidas terapêuticas nutricionais que possam prevenir a desnutrição (EPIFANIO; SPOLIDORO, 2011). Os parâmetros antropométricos mais frequentemente utilizados são: P/I, E/I e peso-para-estatura (P/E) e P-IMC e também, o percentual de adequação de peso (TAYLOR et al., 2002). Valores adequados de P/I, E/I e P/E associam-se à melhor função pulmonar, aferida pelo  $VEF_1$ , e ao aumento da sobrevida (STALLINGS et al., 2008). O IMC em percentil é o método atualmente aceito para determinar a desnutrição nesta população (STALLINGS et al., 2008; HIRCHE et al., 2009; ENGELEN et al., 2012; FORTE et al., 2012). Wiedemann et al. (2007) verificaram, em estudo transversal com 4.577 crianças com FC, que o percentil de IMC foi melhor preditor de desnutrição que os indicadores de P/I e E/I.

Assim, considerando que existe uma forte associação entre o IMC e medidas gerais de saúde, especialmente da saúde do pulmão, atualmente recomenda-se que crianças com FC devam manter P-IMC acima do percentil 50 (STALLINGS et al., 2008).

No entanto, o peso e o IMC não diferenciam a MG e MLG. Os métodos que avaliam a composição corporal incluem as dobras cutâneas e circunferências, BIA e DXA (STAPLETON et al., 2001; ENGELEN et al., 2012).

Adultos com IMC considerado normal, porém com baixa MLG avaliada por meio de DXA, apresentam menor  $VEF_1\%$  que adultos com IMC e MLG normal (KING et al., 2010). Corroborando com este achado, em estudo com 208 crianças foi encontrado que o índice de massa magra esteve mais fortemente associado com a função pulmonar do que o IMC (SHEIKH et al., 2014). Esses resultados reforçam a



limitação do IMC como marcador isolado do estado nutricional em situações clínicas complexas, como a FC (KING et al., 2010).

Alguns estudos que avaliam a associação entre parâmetros do estado nutricional e função pulmonar em indivíduos com FC podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2- Estudos que avaliaram a associação entre estado nutricional e função pulmonar em pacientes com fibrose cística (continua)

Referência Local	População	Delineamento	Parâmetros do estado nutricional	Resultados
Woestenek et al. 2014 Holanda	n=156 2 a 10 anos	Transversal e Longitudinal	P/I E/I P/E	- No estudo transversal, não houve correlação significativa entre peso ou altura e VEF <sub>1</sub> % - As crianças que aumentaram de peso tiveram declínios menores no VEF <sub>1</sub> %
Panagopoulou et al. 2014 Grécia	n=68 37 crianças/ adolescentes	Transversal	P-IMC	- VEF <sub>1</sub> % foi maior em indivíduos obesos/sobrepeso (p=0,003) - Houve correlação entre VEF <sub>1</sub> % e P-IMC (r=0,498)
Sheik et al. 2014 Estados Unidos	n=208 5 a 21 anos Controle = 390	Transversal	P-IMC DXA	- Após o ajuste para idade, P-IMC (p <0.001), índice de massa magra (p <0,0001) e o índice de massa gordurosa (p=0,046) foram associados positivamente com o VEF <sub>1</sub> % em mulheres - Mulheres com P-IMC aceitável apresentaram OR de 6,3 de ter FEV1 > 80% (p= 0,002) e homens OR de 3.99 (p=0,02)

Onde: P/I – peso-para-idade; E/I: estatura-para-idade; P-IMC – índice de massa corporal-para-idade; CB - circunferência do braço; DCT - dobra cutânea triçiptal; AMB – área muscular do braço; DXA- absorciometria de dupla emissão de raios X; VEF<sub>1</sub>% - volume expiratório forçado no primeiro segundo em percentual do previsto; CMB – circunferência muscular do braço; OR: odds ratio.

Tabela 2 - Estudos que avaliam a associação entre estado nutricional e função pulmonar em pacientes com fibrose cística - (conclusão)

Referência Local	População	Delineamento	Parâmetros do estado nutricional	Resultados
Yen et al. 2012 Estados Unidos	n=3142 0 a 18 anos	Longitudinal	P/I E/I P-IMC	- P/I acima do percentil 50 aos 4 anos de idade esteve associado com melhor função pulmonar dos 6 aos 18 anos
Simon et al. 2011 Brasil	n=85 6 a 18 anos	Transversal	CB DCT AMB P-IMC	- VEF <sub>1</sub> % apresentou correlação com P-IMC (r=0,312)
Chaves et al. 2009 Brasil	n= 48 6 a 18 anos	Transversal	P-IMC CMB DCT	- Houve correlação entre IMC (r=0,46) e CMB (r=0,46) com VEF <sub>1</sub> %

Onde: P/I – peso-para-idade; E/I: estatura-para-idade; P-IMC – índice de massa corporal-para-idade; CB - circunferência do braço; DCT - dobra cutânea tricipital; AMB – área muscular do braço; DXA- absorciometria de dupla emissão de raios X; VEF<sub>1</sub>% - volume expiratório forçado no primeiro segundo em percentual do previsto; CMB – circunferência muscular do braço; OR: odds ratio.

### 2.1.3.1 Parâmetros de avaliação do estado nutricional

Considerando o impacto da desnutrição no prognóstico da FC, a identificação de crianças e adolescentes em risco de desnutrição torna-se parte importante da avaliação clínica (JONES, 2002). Sistemas de triagem nutricionais são destinados a pessoas que estão em risco de sofrer alteração de estado nutricional, ou seja, não necessariamente para as pessoas que já estão desnutridas, com o objetivo de tomar medidas nutricionais antecipadas (De ULÍBARRI PÉREZ et al., 2014). Assim, com o objetivo de identificar crianças e adolescentes com FC que estejam em risco nutricional e que se beneficiariam de uma avaliação nutricional mais extensa, foi desenvolvida a triagem nutricional específica para esta população. Esta ferramenta baseia-se em três categorias: da relação do peso para a altura, ganho diário de peso, e velocidade de altura anual. Para o preenchimento desse instrumento, são necessários dados de idade, sexo, peso na visita atual e na consulta anterior, e altura na visita atual e em consulta há pelo menos 1 ano, mas não mais de 2 anos antes da visita atual. Pontos de risco são atribuídos para cada uma das 3 categorias. A pontuação total de 0 indica ausência de comprometimento do estado nutricional; a pontuação de 1 é definido como baixo risco; a pontuação de 2 ou 3 de risco moderado; e de como alto risco para a piora do estado pulmonar devido ao comprometimento do crescimento (McDONALD, 2008). Embora tenha se desenvolvido essa ferramenta específica para FC, até o momento, desconhece-se outro estudo que a tenha utilizado como parâmetro de avaliação nutricional.

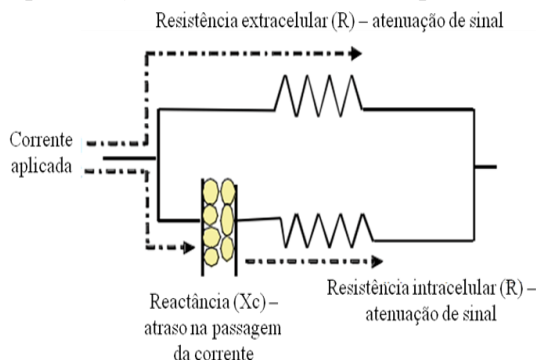
Para avaliação da composição corporal, as medidas antropométricas de circunferências e dobras cutâneas, sobretudo a CB e DCT, quando comparados a dados de referência, como os de Frisancho (1981), podem fornecer estimativas das reservas adiposas e musculares (BOROWITZ; BAKER; SATLLINGS, 2002).

A BIA é um método indireto utilizado para avaliação da composição corporal; sua acurácia depende de equações preditivas específicas para população a ser estudada (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005). É considerada uma técnica não invasiva, rápida e prática (BARBOSA-SILVA et al., 2005), com a qual é possível estimar parâmetros da composição corporal como água corporal total e

extracelular, massa de gordura e massa livre de gordura e massa celular corporal (JAFFRIN, 2009).

A BIA baseia-se no princípio que tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. A impedância, nome dado a esta oposição, apresenta dois vetores, denominados resistência (R) e reactância (Xc) (KYLE, 2004) (Figura 2).

Figura 2 - Representação do circuito elétrico corporal



Fonte: adaptado de Di Somma et al. (2012)

A R reflete a restrição ao fluxo da corrente elétrica através do corpo, e está inversamente relacionada à quantidade de água presente nos tecidos. A corrente elétrica atravessa com maior facilidade em tecidos com maior quantidade de água, como os magros, ou seja, esses apresentam baixa R. Já tecidos com menor quantidade de fluidos, como tecido adiposo, pele e ossos, apresentam maior dificuldade à passagem da corrente elétrica, e, portanto, elevada R. A Xc está relacionada com as propriedades de capacitância da membrana celular, ou seja, o de armazenar elétrons produzidos pelas interfaces dos tecidos e das membranas celulares, de maneira que variações podem ocorrer dependendo da integridade, função e composição da membrana celular (BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE, 1988; KYLE, 2004; BARBOSA-SILVA et al., 2005).

Entretanto, a utilização da BIA como instrumento de avaliação da composição corporal em crianças e adolescentes com FC ainda é contraditório. Beaumesnil et al. (2011) compararam três métodos de

avaliação da composição corporal em pacientes com FC (DXA, BIA e fórmula preditiva baseada em dobras cutâneas) e relacionou com dois marcadores antropométricos simples: DCT e CMB (circunferência muscular do braço). Os valores de MG calculados pelos três métodos foram altamente correlacionados, assim como os valores de MM ( $p < 0,001$ ). Os valores de MM pelos três métodos foram altamente correlacionadas com a CMB ( $p < 0,001$ ) e a MG com a DCT ( $p < 0,001$ ). Apesar da excelente correlação entre os métodos, os valores encontrados não foram idênticos, sugerindo que apesar de serem métodos válidos para uso em pacientes com FC, devem ser interpretados de acordo com suas próprias normas e comparações só podem ser feitas se a técnica utilizada for a mesma.

Na Tabela 3 encontram-se descritos os principais resultados de estudos que utilizaram a BIA para avaliação da composição corporal em indivíduos com FC. Ziai et al. (2014) observaram, em adultos com FC de  $30 \pm 9$  anos, que embora a DXA e a BIA tenham apresentado boa correlação ( $r > 0,80$ ), o viés médio entre os métodos foi de 8 a 11%, de forma que a BIA subestima a MG e superestima MLG. Corroborando com este achado, King et al. (2005) observaram, em estudo com 76 adultos com FC, boa correlação entre MLG avaliada por meio da BIA e dobras cutâneas com a DXA, porém ao realizar a análise individual, observaram que a BIA e as dobras estimaram incorretamente a MLG quando comparada ao DXA, de forma que em mulheres, em comparação com DXA, a BIA superestimou a %MLG e em homens, a BIA subestimou a %MLG.

Em relação ao uso da BIA para estimar a composição corporal, o viés encontrado poderia ser explicado pela alteração no conteúdo de sódio no suor dos indivíduos com FC, uma vez que as concentrações séricas de sódio podem alterar as medidas de R e Xc gerados pela BIA. Da mesma forma, alterações no conteúdo de eletrólitos podem influenciar medidas de potenciais elétricos, o que acarreta em resultado inválido para a avaliação da composição corporal de pacientes com FC. Maiores potenciais elétricos devidos à redução na absorção de cloreto parecem ocorrer nas glândulas sudoríparas de pacientes com FC (QUINTON; BIJMAN, 1983; AZCUE et al., 1993; BOROWITZ; CONBOY, 1994; KING et al., 2005; ZIAI et al., 2014).

Tabela 3 - Estudos que utilizam bioimpedância elétrica para avaliação da composição corporal em pacientes com fibrose cística (continua)

Referência/ Local	População	Delineamento	Parâmetros da BIA	Resultados
Ziai et al. 2014 Canadá	n=34 30,8±8,9 anos	Transversal	MLG, GC e % GC	- Houve correlação entre o %GC pela DXA e BIA ( $r=0,833$ ) - Viés médio do %GC entre os métodos foi de 9,79% - BIA subestimou o %GC em indivíduos com < 20 kg
Hollander et al. 2005 Holanda	n=35 18 a 46 anos	Transversal	%GC-IMC %GC-Dobras %GC-BIA-bipolar %GC-BIA tetrapolar	- %GC estimado a partir do IMC foi maior e de dobras cutâneas foi menor em relação ao %GC da BIA-tetrapolar ( $p<0,05$ )
King et al. 2005 Austrália	n=76 29,9 ±7,9 anos	Transversal	% MLG	- Em mulheres, em comparação com DXA, a BIA superestimou a %MLG - Em homens, a BIA subestimou a %MLG
Puiman et al. 2004 Austrália	n=56 4 a 18 anos	Coorte	Água corporal Índice de resistência	- A BIA subestimou a água corporal total em 6% quando comparada a água duplamente marcada

Onde: MLG- massa livre de gordura; GC – gordura corporal; BIA – bioimpedância elétrica; DXA- absorciometria de dupla emissão de raios X; IMC – índice de massa corporal, FC – fibrose cística

Tabela 3 - Estudos que utilizam bioimpedância elétrica para avaliação da composição corporal em pacientes com fibrose cística (conclusão)

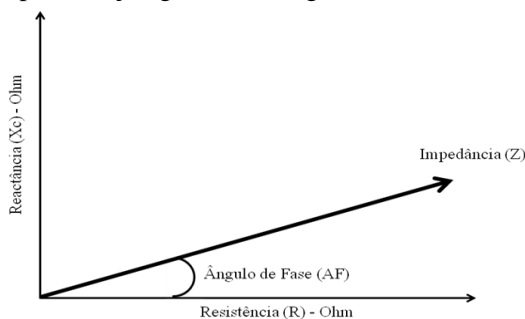
Referência	População	Delineamento	Parâmetros da BIA	Resultados
Richards et al. 2003 Austrália	n=36 25,4 ±5,6 anos Controle n=42	Transversal	Água corporal Índice de resistência Impedância	- Houve uma correlação entre índice de resistência e água corporal em pacientes com FC (r = 0,90) e no grupo controle (r = 0,81)
Groeneweg et al. 2002 Holanda	n=58 4 – 18 anos	Transversal	Índice de resistência MLG Resultados em escore z	- Houve correlação entre MLG e IMC (r=0,67) - Houve correlação entre MLG-BIA e MLG-dobras cutâneas, embora a BIA tendesse a subestimar a MLG
Borowitz; Conboy 1994 Estados Unidos	n=10 19 a 39 anos Controle n=10	Transversal	Resistência/ Reactância Índice de resistência Água corporal	- Houve forte associação entre índice de resistência e água corporal (água duplamente marcada) em ambos os grupos (r=0,88)
Azcue; Fried; Pencharz 1993 Canadá	n=20 Sexo masculino 7 a 39 anos Controle n=21	Transversal	Resistência/ Reactância Impedância Índice de resistência Água corporal	- Parâmetros de BIA não diferiram entre grupo controle e FC - O índice de resistência foi melhor preditor de água corporal comparado a água duplamente marcada (r=0,96)

Onde: MLG- massa livre de gordura; GC – gordura corporal; BIA – bioimpedância elétrica; DXA- absorciometria de dupla emissão de raios X; IMC – índice de massa corporal, FC – fibrose cística



Por meio da BIA também se pode obter o ângulo de fase (AF), resultado da relação direta entre os vetores R e Xc. Assim, o AF está associado tanto à hidratação tecidual quanto a massa celular corporal e permeabilidade da membrana, de forma que baixos valores de AF estão diretamente relacionados aos valores de Xc e sugerem morte celular ou redução na integridade celular (Figura 3) (BARBOSA-SILVA; BARROS, 2005; GUPTA et al., 2009; LLAMES et al., 2013).

Figura 3- Representação gráfica do ângulo de fase



Fonte: Adaptada de Barbosa-Silva e Barros (2005)

O AF é indicador da integridade da membrana e de distribuição de água entre os espaços intra e extracelular. Portanto, pode ser interpretado como um índice sensível de massa celular corporal e reflete ainda, o estado nutricional, uma vez que todas as propriedades da membrana são influenciadas por alterações na massa celular (NAGANO; SUITA; FUKUOKA, 2000).

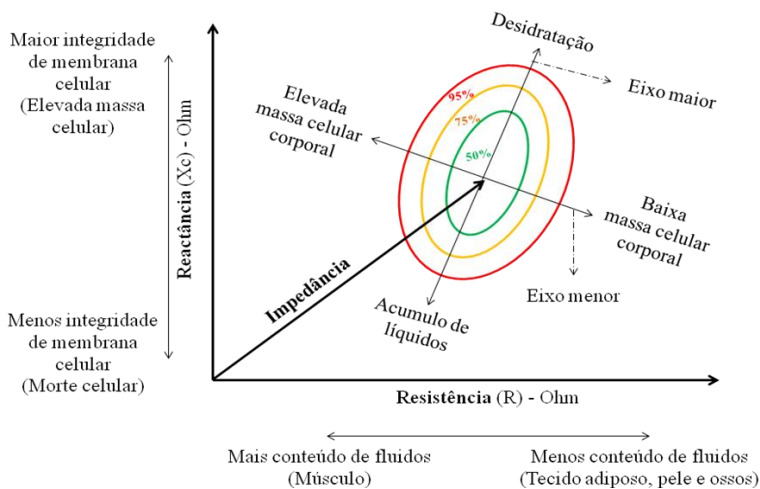
É consideravelmente menor em indivíduos com alguma doença do que indivíduos saudáveis, visto que o AF apresenta influencia de situações clínicas como infecção ou inflamação (NORMAN et al, 2012). Estudos apontam para a utilização do AF como fator prognóstico e marcador do estado nutricional em diferentes condições clínicas, entre elas a doença renal crônica e câncer (OLIVEIRA et al., 2010; PAIVA et al., 2010). Nagano et al. (2000), em estudo com 81 crianças com idade entre dois meses e 12 anos, observaram que o AF esteve positivamente associado ao peso corporal ( $R=0,818$ ) e com a área muscular do braço ( $R=0,901$ ). As crianças consideradas desnutridas pelo percentual de peso ideal obtiveram valores inferiores de AF quando comparadas a crianças eutróficas. No estudo de Farias et al. (2013), o AF esteve associado tanto ao tempo de sobrevivência quanto ao percentual de perda de peso

em indivíduos de três a 20 anos submetidas ao transplante de medula óssea.

Para a classificação do estado nutricional por meio do AF é necessária a determinação de um ponto de corte. No entanto, a maioria dos autores geram pontos de corte com base na população de estudo, utilizando a mediana, quartil inferior ou ainda, em comparação com um grupo controle saudável (NORMAN et al, 2012). Dessa maneira, destaca-se a ausência de um ponto de corte para a população pediátrica, bem como ausência de estudos avaliando o AF em crianças e adolescentes com FC.

Em 1994, Piccoli et al. propuseram uma nova abordagem para a interpretação dos vetores R e  $X_c$ , sem a necessidade de equações preditivas. Quando normalizados para a altura, os vetores são comparados com as elipses de tolerância da população de referência, onde o eixo principal refere-se ao estado de hidratação e o eixo menor à massa celular corporal, permitindo, assim, avaliação da composição corporal (Figura 4) (PICCOLI et al., 1994; BUFFA et al., 2013).

Figura 4 - Representação gráfica bivariada com as regiões de probabilidade elípticas (elipses de 50, 75, e 95% de tolerância) no plano Resistência-Reactância (abscissa Resistência/Altura, ordenada Reactância/Altura; em  $\Omega/m$ )



Fonte: Adaptado de Haas et al. (2012)

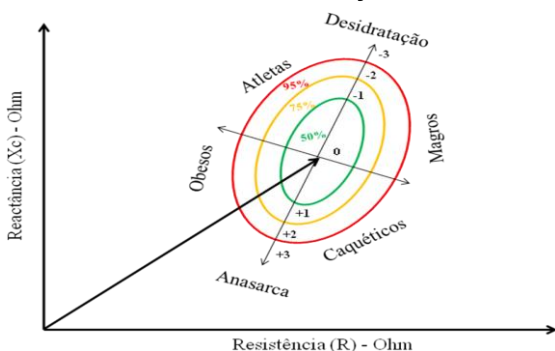
Por meio da análise vetorial é possível agregar as informações morfológicas e funcionais fornecidas pelos vetores R e Xc. O vetor impedância considera simultaneamente o estado de hidratação tecidual e a estrutura de tecidos moles. O aumento ou redução do vetor impedância significa sobrecarga de líquidos ou desidratação, respectivamente; enquanto o aumento ou redução do AF está associado à maior ou menor quantidade de massa celular (PICCOLI; PILLON; DUMLER, 2002; PICCOLI, 2002). Para melhor interpretação dos seus resultados, o vetor deve ser normalizado para altura visto que a impedância é proporcional a altura do condutor (PICCOLI; PASTORI, 2002).

Dessa maneira, o método BIVA consiste em uma representação gráfica bivariada, isto é, um gráfico com as regiões de probabilidade elípticas (elipses de 50, 75, e 95% de tolerância) no plano RXc (abscissa Resistência/Altura, ordenada Reactância/Altura; em  $\Omega/m$ ). A posição do vetor impedância no gráfico RXc é interpretada e classificada nos dois sentidos: (1) o deslocamento para cima ou para baixo dos vetores paralelos ao maior eixo da elipse indica modificações na hidratação do tecido; (2) enquanto o deslocamento paralelo ao menor eixo, acima à esquerda indica mais massa celular e abaixo à direita menos massa celular, como pode ser observado na Figura 3 (PICCOLI et al., 2013).

Os dois componentes do vetor impedância são considerados como duas variáveis simétricas correlacionadas formando regiões de probabilidade elípticas no gráfico RXc, que são elipses de confiança, para a média dos vetores, e elipses de tolerância, para os vetores individuais (PICCOLI; PASTORI, 2002):

Os intervalos de referência bivariados da população saudável são os denominados elipses de tolerância. Três elipses de tolerância são considerados no gráfico RXc: a mediana, o terceiro quartil e o percentil 95, que são regiões que incluem 50%, 75% e 95% dos pontos individuais, respectivamente. Dessa maneira, o gráfico de tolerância permite a classificação mais detalhada da posição de vetor impedância individual (um ponto) no gráfico RXc, por meio da distância deste em relação ao vetor médio de referência (Figura 5).

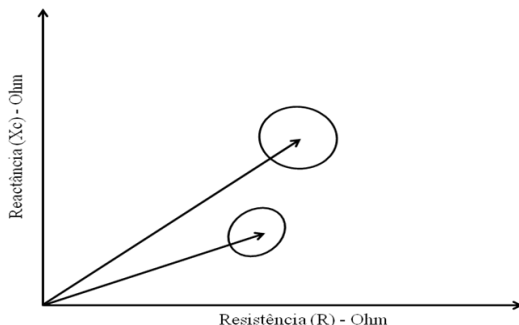
Figura 5 - Gráfico Resistência-Reactância com as elipses de tolerância de 50, 75, e 95% (abscissa Resistência/Altura, ordenada Reactância/Altura; em  $\Omega/m$ ) e as classificações do estado nutricional



Fonte: Adaptada de Piccoli e Pastori (2002)

As elipses de confiança de 95% para médias de vetores são encontradas ao traçar a média dos componentes da relação entre R pela altura em metros (R/H) e de Xc pela altura em metros (Xc/H), medidos num grupo de indivíduos (Figura 6). A média da amostra é apresentada como estimativa de resultados que seriam obtidos se fosse estudada a população total. Os intervalos de confiança são utilizados para verificar se uma média é significativamente diferente de um valor hipotético ou uma população de comparação. Neste caso os testes mais utilizados são os testes Hotelling's T ou Hotelling's T para dados pareados, em casos que se objetiva verificar modificações individuais ao longo do tempo.

Figura 6 - Gráfico Resistência-Reactância com as elipses de confiança (abscissa Resistência/Altura, ordenada Reactância/Altura; em  $\Omega/m$ )



Fonte: Adaptada de Piccoli et al. (1994)

De maneira geral, a BIVA tem sido utilizada para a detecção, monitoramento e controle de hidratação e estado nutricional em pacientes com doença de Alzheimer (BUFFA et al., 2010), em pacientes com insuficiência cardíaca (GASTELURRUTIA et al., 2011), em pacientes obesos e sarcopênicos (MARINI et al., 2012), em diálise (PICCOLI, 2004) e em pacientes com câncer (TOSO et al., 2003). Porém, destaca-se a escassez de estudos na pediatria.

Piccoli et al. (2013) verificaram que a distribuição dos vetores da impedância esteve associada com a classificação da avaliação subjetiva global em 130 pacientes renais crônicos em hemodiálise, de maneira que o vetor médio da classe A estava dentro da elipse de tolerância de 50%. O vetor médio da classe B estava da elipse de tolerância de 75% (ou seja, entre 75% e 95%). O vetor médio da classe C estava fora da borda da elipse de tolerância de 95% no quadrante direito inferior.

Em estudo, com 519 pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, com idade média de  $62,5 \pm 16,4$  anos, a caquexia foi identificada nos indivíduos que estavam fora do quadrante inferior direito da curva de referência de 95% no gráfico RXc. Foi observado que ao longo dos  $29 \pm 11$  meses de seguimento, cerca de 20% dos pacientes em caquexia e 12% pacientes sem caquexia foram a óbito, sendo esta uma diferença significativa ( $p < 0,001$ ). Ainda foi observado um deslocamento significativo do vetor no grupo dos não sobreviventes devido tanto à redução dos valores de Xc/H quanto ao aumento dos valores R/H (CASTILLO-MARTINEZ, 2012).

Em mulheres com anorexia nervosa, cerca de 85% das pacientes estavam localizadas fora da elipse de referência de 95% e nenhuma dentro da elipse de referência de 50%. Ainda, neste grupo de pacientes, o vetor encontrou-se posicionado no lado inferior direito do gráfico RXc e após ganho de peso em 3 semanas e 3 meses, houve migração dos vetores, de forma que a realimentação de curto prazo (3 semanas) caracterizou-se pelo aumento de volume de água extracelular, enquanto que a restauração dos tecidos ocorreu com o ganho de peso a longo prazo (3 meses) (HAAS et al., 2012).

Guida et al. (2008) demonstraram que a BIVA, em crianças de 8 anos de idade, pode ser um instrumento efetivo nas prática clínica devido a capacidade de detectar alterações na hidratação e composição corporal. Margutti et al. (2012) demonstraram o comportamento vetorial de 108 recém-nascidos pré-termos. Neste estudo, os autores verificaram que recém-nascidos pré-termos se comportam de forma semelhante entre si e apresentavam menor quantidade absoluta de água corporal total e a menor quantidade de MLG e MM, quando comparados com

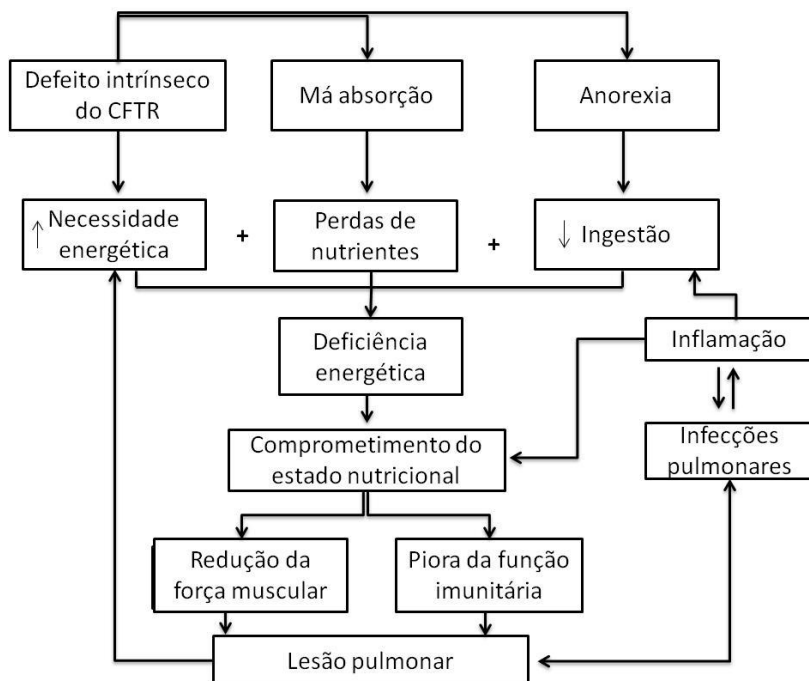
recém-nascidos a termo. Esses dados são representados por meio de valores maiores no plano RXc, que corresponde ao quadrante superior direito, o equivalente a menor quantidade de tecidos moles e água.

Embora tenham se desenvolvido, nos últimos anos, estudos para estabelecer valores de referencias para BIVA em crianças saudáveis (De PALO et al., 2000; L'ABE 'E et al., 2010; TANABE et al., 2012), ainda verifica-se escassez de estudos que avaliem a utilização da BIVA como instrumento para avaliação de morbidade e de estado nutricional na população pediátrica em diferentes situações clínicas, entre elas a FC.

## JUSTIFICATIVA

O comprometimento do estado nutricional é um dos grandes problemas no ciclo vicioso da destruição pulmonar, como demonstrado na Figura 7 (STAAB, 2004). Dentre os vários mecanismos principais que desencadeiam a desnutrição na FC, destacam-se três grupos principais: perdas de nutrientes devido à doença, a ingestão calórica inadequada e aumento do metabolismo energético (CULHANE et al., 2013). A literatura estabelece estrita relação entre desnutrição e as doenças pulmonares, de forma que o tratamento da FC envolve atenção tanto ao estado nutricional quanto à função pulmonar a fim de promover prognóstico mais favorável (KALNINS; WILSCHANSKI, 2012). Tendo em vista que a manutenção do estado nutricional satisfatório é parte integrante do tratamento de pacientes com FC, a identificação de parâmetros nutricionais que identifiquem precocemente seu comprometimento em crianças e adolescentes com FC e que estejam associados à função pulmonar pode auxiliar na compreensão do processo da doença, permitir a avaliação da eficácia das intervenções médicas e nutricionais, além de identificar as crianças em maior risco de desnutrição permitindo intervenção nutricional precoce.

Figura 7 - Ciclo vicioso entre comprometimento do estado nutricional e lesão pulmonar na Fibrose Cística



Fonte: Adaptado de Durie e Pencharz (1989); Staab (2004)





### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a associação entre triagem nutricional, parâmetros antropométricos e de bioimpedância elétrica com a função pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em crianças e adolescentes com fibrose cística avaliar:

- Estado nutricional por meio de técnica de triagem nutricional e antropometria;
- Função pulmonar por meio dos parâmetros da espirometria de volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada;
- Caracterizar a população por meio do escore de gravidade de Schwachman-Kulczycki e proporção de crianças e adolescentes colonizados por bactérias típicas da Fibrose Cística;
- Diferenças em relação aos parâmetros de avaliação do estado nutricional entre crianças e adolescentes com e sem fibrose cística;
- A análise vetorial por bioimpedância elétrica;
- A associação entre os parâmetros do estado nutricional com a função pulmonar.



## 4 HIPÓTESES

As hipóteses do presente estudo foram:

H0: Os parâmetros do estado nutricional não estão associados ao comprometimento de função pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística;

H1: Parâmetros do estado nutricional estão associados ao comprometimento de função pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística.



## 5. MÉTODOS

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal, desenvolvido de julho de 2013 a abril de 2014, no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), centro de referência para o tratamento de FC do estado de Santa Catarina, localizado na região sul do Brasil.

### 5.2 POPULAÇÃO

A amostra do estudo foi definida pelo método não probabilístico por conveniência. Os critérios de inclusão foram crianças e adolescentes, com idade entre 6 e 15 anos, em seguimento clínico no Ambulatório de FC do HIJG, Florianópolis, com diagnóstico de FC, conforme o teste do suor quantitativo de iontoforese por pilocarpina (cloreto do suor > 60 mmol/L) (GIBSON; COOKE, 1959).

Foram excluídos aqueles cujos pais ou responsáveis não aceitaram assinar o termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE (APÊNDICE A) e crianças e adolescentes com exacerbação pulmonar. A exacerbação foi definida como a necessidade de antibióticos adicional ao tratamento devido mudança recente em pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: mudança no volume de expectoração ou cor; aumento da tosse; aumento do mal-estar, fadiga ou letargia; anorexia ou perda de peso; diminuição da função pulmonar em 10% ou mais; alterações radiográficas; aumento da dispneia (BILTON et al., 2011).

O grupo controle foi composto por crianças e adolescentes saudáveis, atendidas no ambulatório de puericultura do HIJG, pareadas para sexo e idade, eutróficos de acordo com z-P-IMC (entre -2 e 2) segundo as curvas de crescimento propostas pela *World Health Organization* (WHO, 2007). Foram excluídas crianças e adolescentes cujos pais não aceitaram assinar o TCLE ou que apresentassem diagnóstico de doença pulmonar, inflamatória, psiquiátrica, degenerativas, cardiovasculares, diabetes *mellitus* e/ou insuficiência renal.

### 5.3 PROTOCOLO DA PESQUISA

Dados referentes à caracterização da população tais como sexo, idade, data de nascimento, data e resultado do teste diagnóstico de FC (teste do suor), mutação genética e insuficiência pancreática, bem como

dados de peso e estatura prévios foram obtidos do prontuário. A avaliação nutricional foi realizada pela pesquisadora, após treinamento prévio, no ambulatório do HIJG. A coleta de amostra de secreção orofaríngea, bem como a avaliação da função pulmonar, foi realizada por profissionais capacitados do HIJG. Estes são exames de rotina realizados pelo ambulatório e efetuadas pelo Laboratório prestador de serviços ao HIJG: Ciência Laboratório Médico Ltda<sup>®</sup>, Florianópolis, SC, de forma que os resultados foram obtidos por meio da análise de prontuários.

## 5.4 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS

### 5.4.1 Avaliação Nutricional

#### 5.4.1.1 Triagem Nutricional

Foi aplicada a ferramenta de triagem de risco nutricional desenvolvida por McDonald (2008). Nesta triagem são coletados dados referentes a três categorias: ganho de peso, velocidade de crescimento e IMC. Para tal, foram coletados dados de peso e estatura atuais, e os dados de peso e estatura prévios foram obtidos no prontuário. Em seguida foram dadas pontuações conforme as recomendações propostas pela Fundação Americana de Fibrose Cística. Pontuações de zero a um equivalem a baixo ou nenhum risco; escores de dois a três refletem risco moderado; e escore igual ou superior a 4, alto risco (ANEXO A). Em casos de crianças com idade igual ou superior a dez anos, o instrumento requer a avaliação de maturação sexual. Por esse motivo, foi utilizado, de acordo com o recomendado pela própria triagem, a avaliação auto administrada seguindo a escala de Tanner (1975), validada previamente, por meio da utilização de figuras ilustrativas em que o próprio paciente aponta seu grau de maturação (MORRIS; UDRY, 1980).

#### 5.4.1.2 Antropometria

As medidas antropométricas foram aferidas pela pesquisadora de acordo com a WHO (1995). Para aferição do peso foi utilizada a balança digital BK 50 F (Balmak<sup>®</sup>, Santa Barbara d'Oeste, São Paulo, Brasil), com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg. O paciente deveria manter-se em pé, estar em jejum, com bexiga vazia e com mínimo de roupa possível. O peso foi mensurado em quilogramas (kg) com arredondamento de 100 g.

Para mensurar a estatura foi utilizado o antropômetro (Alturaexata<sup>®</sup>, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil), com precisão de

0,1 cm. Para tal, foi requisitado que o paciente se posicionasse sobre a base do antropômetro, descalço, com os calcanhares unidos, em posição ortostática, com o peso igualmente distribuído entre os pés, estando as superfícies posteriores do calcanhar, cintura pélvica, cintura escapular e região occipital em contato com o antropômetro. A cabeça deveria estar posicionada de forma que a linha da visão estivesse perpendicular ao corpo. Foi solicitado que o paciente inspirasse profundamente e foi tomada a medida comprimindo o cabelo sobre a cabeça. A altura foi mensurada em centímetros (cm) com arredondamento de 0,1 cm. Em seguida, foi calculado o IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Foi calculado o percentil dos indicadores de E/I e P-IMC, de acordo com os valores de referência da WHO (2007).

As dobras cutâneas bicipital (DCB), DCT, subescapular (DCSe) e supra-ílica (DCSi) foram obtidas com compasso de dobras cutâneas Lange<sup>®</sup> (Beta Technology Corporated - Santa Cruz, Califórnia, EUA), com aproximação de 0,5mm. As medidas de dobras cutâneas e da CB foram realizadas segundo a metodologia proposta por Lohman et al. (1988). A CB foi obtida com o auxílio de fita inelástica, flexível, graduada em cm, no ponto médio entre o olécrano e o acrômio, estando o indivíduo sem a manga da blusa para que se pudesse ter acesso total ao braço e ombro e com o braço posicionado a 90° com as palmas das mãos voltadas para cima. Em seguida, foi solicitado que ficasse com os braços relaxados, ao lado do tronco e com as palmas das mãos direcionadas às coxas e a medida da CB foi tomada sem que houvesse compressão dos tecidos moles. Da mesma forma, a DCT e a DCB foram obtidas no ponto médio do braço, porém a DCT na parte posterior do braço e a DCB na anterior. Para aferição da DCSe, o paciente encontrava-se em posição ereta, com os braços ao lado do tronco, e foi aferida na diagonal, no ângulo inferior da escápula direita, a 45° do plano horizontal. A DCSi foi aferida obliquamente à linha axilar média, a 45° do eixo longitudinal, imediatamente sob a crista ilíaca. Para o cálculo da área muscular do braço (AMB) foi utilizada a fórmula proposta por Gurney (1969):

$$AMB = \frac{(CB - \pi PCT)^2}{4\pi}$$

Foram calculados os escores-z das medidas de CB, DCT e AMB comparando com a referência proposta por Frisancho (1981).

A estimativa do percentual de gordura corporal foi determinada a partir das dobras cutâneas DCB, DCT, DCSe e DCSi, utilizando as

equações propostas por Wetstrate e Deurenberg (1989), desenvolvidas especificamente para avaliação de gordura corporal em crianças caucasianas.

#### 5.4.1.3 Bioimpedância elétrica

A BIA foi realizada com a utilização do aparelho de análise de composição corporal tetrapolar Biodynamics® modelo 310 (Seattle, Washington, Estados Unidos), que aplica uma corrente elétrica de intensidade de 800  $\mu$ A com frequência simples de 50 kHz.

Para avaliação, a criança ou adolescente permaneceu em posição confortável, relaxado, com pernas e braços afastados e as mãos abertas. Foi solicitada a retirada de materiais condutores como relógios, anéis, pulseiras, colares e óculos. Em seguida, após higienização dos membros superiores e inferiores com álcool, dois pares de eletrodos auto-aderentes foram colocados nas mãos, pulsos, pés e tornozelos (KYLE et al., 2004). Por fim, foram anotados os valores de R e Xc.

O AF foi calculado por meio da fórmula representada abaixo (BAUMGARTNER; CHUMLEA; ROCHE 1988) e os valores expressos em graus:

$$\hat{\text{Ângulo de fase}} (^{\circ}) = \text{arco tangente} \left( \frac{\text{Reactância}}{\text{Resistência}} \right) \times \frac{180}{\pi}$$

O AF padronizado foi calculado com base na população alemã de referência de Bosy-Westphal et al. (2006) e expresso em score-(z AF). A partir do vetor resistência, foi calculado o índice de resistência (IR), originário da relação entre o quadrado da altura, em centímetros, e R, em  $\Omega$ . Os valores de R e Xc padronizados pela altura, por meio da divisão pela estatura em metros, foram comparadas a população italiana de De Palo et al. (2000) e expressos em score-z (z-R/H e z-Xc/H).

Para a determinação da BIVA com a criação das elipses de tolerância de 50, 75 e 95% foi utilizado o *software* BIVA 2002 desenvolvido por Picolli e Pastori, com população de referência de De Palo et al. (2000). Crianças e adolescentes que apresentaram vetores fora da elipse de 95%, no quadrante superior, foram classificados como magros, e aqueles fora da elipse de 95% no quadrante inferior, foram classificados como caquéticos (Figura 4).



## 5.4.2 Função Pulmonar

A avaliação da função pulmonar foi realizada por meio do teste de espirometria utilizando o espirômetro Spirolab II (Medical International, Research<sup>®</sup>, Roma, Itália). O procedimento foi realizado segundo Miller et al. (2005). Foi solicitado à criança ou adolescente que ficasse com a postura correta, com a cabeça levemente elevada. Após a inalação rápida e profunda, foi solicitada a expiração com a máxima força possível, mantendo a postura ereta. Para classificação da função pulmonar foram utilizados os parâmetros do VEF<sub>1</sub> e CVF, em percentual do previsto. Aqueles com valores inferiores a 80% foram considerados com comprometimento da função pulmonar (JAT, 2013).

## 5.4.3 Avaliação da Gravidade da Doença

Para avaliação e classificação da gravidade da doença foi utilizado o escore proposto por Shwachman e Kulczycki (1958). Neste escore, são pontuados (de 5 a 25 pontos) itens de atividades gerais, exame clínico, estado nutricional e raio-X. Nas crianças e adolescentes que estivessem com boa ausculta pulmonar, o raio X não foi solicitado e foi considerado escore excelente para esse item. Para a classificação geral do paciente são somados os pontos de cada categoria:  $\geq 86$  pontos – excelente; 71 e 85 – bom; 56 a 70 – leve; 41 a 55 – moderado; e  $\leq 40$  – grave (ANEXO B).

## 5.4.4 Avaliação bacteriológica

### 5.4.4.1 Coleta da amostra

A coleta da secreção orofaríngea foi realizada por profissional treinado vinculado ao Ciência Laboratório Médico Ltda<sup>®</sup>, no período da manhã. A amostra foi coletada por meio de um *swab* estéril introduzido na cavidade orofaríngea, após higiene oral apenas com água, após esforço de tosse profunda (GILLIGAN; KISKA; APPLEMAN, 2006).

### 5.4.4.2 Determinação bacteriológica

A determinação da avaliação bacteriológica foi desenvolvida pelo método quantitativo. Para tal, cerca de 0,5 a 1 mL de secreção orofaríngea foi adicionado à solução de mesmo volume contendo dithiothreitol a 100 µg/mL. Em seguida, foi realizada a agitação por 60 segundos. Após, foi adicionado a 1 mL da amostra, 4 mL da solução salina tampão contendo fosfato. Cerca de 0,1 mL da amostra final foi

semeada em placas de Petri com substrato específico e incubadas em condições ambientais ideais de acordo com o micro-organismo avaliado (Tabela 4). A infecção foi caracterizada pela contagem maior ou igual a  $10^4$  UFC/mL (HAMMERSCHLAG et al., 1980; GILLIGAN; KISKA; APPLEMAN, 2006).

Tabela 4 – Substrato e condições ambientais ideais para micro-organismos para determinação bacteriológica.

Organismos	Meio de cultura	Condições de Incubação
<i>Haemophilus influenza</i>	Ágar de chocolate	35-37°C, 72 h, 5-10% CO <sub>2</sub>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ágar sangue de carneiro	35-37°C, 72 h, ar ambiente
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ágar eosina azul de metileno	35-37°C, 72 h, ar ambiente
<i>Burkholderia cepacia</i>	Ágar seletivo para <i>Burkholderia cepacia</i>	35-37°C, 96-120 h, ar ambiente

Onde: UFC: Unidades Formadoras de Colônia; Fonte: adaptado de Gilligan, Kiska e Appleman (2006)

## 5.5 TRATAMENTO E ANÁLISE DE COLETA DE DADOS

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2007<sup>®</sup>. A análise estatística dos dados foi realizada no programa estatístico STATA<sup>®</sup> versão 11.0 (Stata Corp., College Station, Texas, EUA). As variáveis quantitativas foram descritas e apresentadas em média e desvio padrão da média se a distribuição fosse simétrica ou em mediana e intervalo interquartil se fosse assimétrica. As variáveis nominais foram descritas em categorias de frequência a partir do aparecimento nos grupos descritos.

Previamente à análise estatística, foi realizada a avaliação da distribuição dos dados para verificar a normalidade dos dados por meio do teste de Shapiro-wilk, histograma e coeficiente de variabilidade. Para verificar diferenças entre crianças e adolescentes saudáveis e com FC foi utilizado o Teste-t ou Mann-Whitney e para comparação entre duas variáveis categóricas foi utilizado qui-quadrado.

As médias vetoriais do gráfico RXc foram analisadas pelos testes  $T^2$  de Hotelling e análise univariada (teste F).

Para avaliar a associação entre os parâmetros nutricionais e a função pulmonar foi aplicada a regressão de Poisson com variância robusta, uma vez que o resultado é apresentado em razão de prevalência (RP), sendo uma alternativa a regressão logística para melhor análise de estudos transversais com desfechos dicotômicos (BARROS; HIRAKATA, 2003). Além da regressão bruta, foi realizada a análise ajustada, pelo modelo completo, para as variáveis de sexo e idade.

Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de  $p < 0,05$ .

## 5.6 PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da UFSC e do HIJG, sob o protocolo CAAE - 15107613.2.3001.5361 (ANEXO C). Os responsáveis pelos pacientes foram informados sobre os objetivos, métodos e delineamento do estudo por meio de uma explicação verbal. Uma vez cientes da natureza dos procedimentos e desconfortos aos quais seriam submetidos, com capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação, foram convidados a participar do estudo. E após os responsáveis acordarem e assinarem o TCLE (APÊNDICE A), os pacientes participaram do estudo.

A pesquisa obedeceu as recomendações para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos propostas pela nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.



## 6 ARTIGO

### ASSOCIAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DO ESTADO NUTRICIONAL E FUNÇÃO PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

**Autores:** Daniela Barbieri Hauschild<sup>1</sup>; Yara Maria Franco Moreno<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN-UFSC)

<sup>2</sup> Doutora – Professora do Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN-UFSC)

#### RESUMO

**Introdução e objetivos:** A desnutrição é considerada mau prognóstico para pacientes com fibrose cística (FC) e está associada à piora da função pulmonar. O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre parâmetros do estado nutricional e função pulmonar em crianças e adolescentes com FC.

**Métodos:** Estudo transversal composto por crianças e adolescentes com e sem FC, com idade entre 6 e 15 anos. Foram coletados dados de triagem nutricional, parâmetros antropométricos (peso, estatura, circunferência do braço e dobras cutâneas) e de bioimpedância elétrica (BIA). Foram calculados: ângulo de fase padronizado (z-AF), escore-z de resistência e reactância, índice de resistência e análise vetorial por BIA (BIVA). A função pulmonar foi avaliada pelo volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>). Foi realizada a regressão de Poisson ajustada, e os resultados expressos em razão de prevalência (RP), adotando significância  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Foram avaliadas 46 crianças e adolescentes com FC, mediana de 8,5 anos (7,55; 10,78), 51,3% com comprometimento pulmonar. Crianças e adolescentes com FC apresentaram valores de parâmetros antropométricos inferiores ( $p < 0,05$ ) e superiores de resistência e reactância ( $p = 0,001$ ), entretanto, não foi observada diferença de z-AF. Os parâmetros antropométricos e de BIA estiveram associados ao comprometimento pulmonar. Valores menores dos parâmetros antropométricos e valores maiores de resistência e reactância estiveram associados ao aumento na prevalência de comprometimento pulmonar. A redução do índice de resistência esteve associada à maior prevalência de comprometimento pulmonar (RP 0,91;  $p < 0,001$ ). A

triagem nutricional específica para FC e BIVA também estiveram associadas ao comprometimento de função pulmonar. A prevalência ajustada de comprometimento da função pulmonar foi 50% maior nos classificados como magros pela BIVA, embora não significativo ( $p=0,120$ ).

**Conclusão:** Foram evidenciadas depleção de tecido adiposo subcutâneo e muscular nas crianças e adolescentes com FC, refletida por meio de valores reduzidos nos parâmetros antropométricos quando comparadas às crianças e adolescentes sem FC. Verificou-se associação de baixos valores de parâmetros antropométricos e elevado de resistência com o aumento na prevalência de comprometimento da função pulmonar.

**Palavras chaves:** Fibrose cística. Impedância elétrica. Antropometria. Estado nutricional. Pediatria. Volume expiratório forçado.

## INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é caracterizada pela mutação no cromossomo 7 que codifica a proteína reguladora do transporte iônico de cloro (CFTR)(1), o que desencadeia defeito no transporte de cloro causando a desidratação de secreções e produção de muco hiperviscoso. Como consequência, ocorre obstrução das vias aéreas, insuficiência pancreática e má absorção intestinal (2).

A maior causa de morbimortalidade nesta população é a doença pulmonar decorrente de múltiplas infecções e inflamação crônica. A alteração do ambiente das vias respiratórias, decorrente da obstrução provocada pelo muco anormal com consequente infecção por micro-organismos, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*, é o principal responsável pelo quadro de comprometimento de função pulmonar (3). Ainda, o comprometimento gastrointestinal, decorrente da obstrução dos ductos pancreáticos, também se faz presente em grande parte dos pacientes (4). As alterações pulmonares e pancreáticas devido às perdas de nutrientes, aumento do gasto energético e a ingestão calórica inadequada comprometem o estado nutricional, o que afeta a função pulmonar. A desnutrição e o retardo no crescimento são maus prognósticos para pacientes com FC, afetando negativamente o curso da doença com declínio da função pulmonar (5). Em uma coorte que seguiu 3142 crianças com FC, foi evidenciado que o estado nutricional preservado, avaliado por meio do indicador peso-para-idade acima do percentil 50, aos 4 anos, está associado a melhor função pulmonar e sobrevida aos 18 anos (6).

Na prática clínica, o estado nutricional é frequentemente avaliado a partir de medições de peso e altura e comparação desses dados com valores de referência. Contudo, esses valores podem não detectar precocemente alterações do estado nutricional na FC (7). Os parâmetros antropométricos de dobras cutâneas e circunferências bem como parâmetros de bioimpedância elétrica (BIA) podem ser utilizados para a determinação da composição corporal, considerado um importante parâmetro da avaliação nutricional (8, 9).

Como a BIA detecta mudanças na água corporal, é um parâmetro que pode ser indicada em diversas situações clínicas, entre elas a FC (8),(10). A análise vetorial por bioimpedância (BIVA), com base nos vetores resistência (R) e reactância (Xc) normalizados para a altura (R/H e Xc/H, respectivamente), avalia concomitantemente o estado de hidratação e a massa celular corporal, permitindo assim, a avaliação da composição corporal (11).

Tendo em vista que a identificação de parâmetros nutricionais que identifiquem precocemente o comprometimento do estado nutricional em crianças e adolescentes com FC é importante para um melhor prognóstico, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre triagem nutricional, parâmetros antropométricos e BIA com a função pulmonar, em crianças e adolescentes com FC.

## **MÉTODOS**

### *População e Desenho do estudo*

Estudo transversal prospectivo, desenvolvido entre julho de 2013 a abril de 2014, no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), Florianópolis, centro de referência para o tratamento de FC do estado de Santa Catarina, localizado na região sul do Brasil. Os critérios de inclusão foram: crianças e adolescentes, com idade entre 6 e 15 anos, em seguimento clínico ambulatorial, com diagnóstico de FC, conforme o teste do suor quantitativo de iontoforese por pilocarpina (cloreto do suor  $> 60$  mmol/L) (12). Foram excluídas crianças e adolescentes em exacerbação pulmonar (13). Todos os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) previamente ao estudo.

O grupo controle foi composto por crianças e adolescentes saudáveis, atendidas no ambulatório de puericultura do HIJG, pareadas por sexo e idade, e eutróficos de acordo com escore z de IMC-para-idade (P-IMC) (entre -2 e 2 escore-z) (14). Foram excluídas crianças e adolescentes cujos pais não aceitaram assinar o TCLE ou que

apresentassem diagnóstico de doença respiratória, inflamatória, degenerativa, cardiovascular, diabetes *mellitus* e/ou insuficiência renal.

Dados referentes à identificação, avaliação clínica, insuficiência pancreática e mutação genética foram coletados do prontuário. A avaliação do estado nutricional foi realizada pela pesquisadora, após treinamento prévio, enquanto que a coleta e análise de secreção orofaríngea, bem como a avaliação da função pulmonar, foram realizadas por profissionais capacitados.

As amostras de secreção orofaríngea foram obtidas e processadas de acordo com a metodologia de Gilligan et al. (15). Foi pesquisada a presença de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*. Para avaliação da gravidade da doença foi utilizado o escore proposto por Shwachman e Kulczycki (16). Neste escore, são pontuados (de 5 a 25 pontos) itens de atividades gerais, exame clínico, estado nutricional e raio-X. Nas crianças e adolescentes com bom estado geral, o raio X não foi solicitado e foi considerado escore excelente para esse item. Para a classificação geral são somados os pontos de cada categoria:  $\geq 86$  pontos – excelente; 71 e 85 – bom; 56 a 70 – leve; 41 a 55 – moderado; e  $\leq 40$  – grave.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob o protocolo CAAE - 15107613.2.3001.5361.

### *Triagem Nutricional e Antropometria*

Foi aplicada a ferramenta de triagem de risco nutricional desenvolvida por McDonald (17), na qual são coletados dados referentes a três categorias: ganho de peso, velocidade de crescimento e IMC. Para tal, foram coletados dados de peso e estatura atuais, e os dados de peso e estatura prévios foram coletados no prontuário. Em seguida foram dadas pontuações conforme as recomendações propostas pela Fundação Americana de Fibrose Cística. Pontuações de zero a um equivalem a baixo ou nenhum risco; escores de dois a três refletem risco moderado; e escore igual ou superior a 4, alto risco.

Foram coletadas as medidas de peso, por meio da balança digital BK 50 F (Balmak<sup>®</sup>, Santa Barbara d'Oeste, São Paulo, Brasil), com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg, e de estatura por meio do antropômetro (Alturaexata<sup>®</sup>, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil), com precisão de 0,1 cm (18). O IMC foi obtido por meio da razão entre peso e o quadrado da estatura (kg/m<sup>2</sup>). Os percentis dos indicadores P-IMC e estatura-para-idade (E/I) foram calculados com base nas curvas de crescimento propostas pela *World Health*



*Organization* (WHO) (14).

As dobras cutâneas bicipital (DCB), tricriptal (DCT), subescapular (DCSe) e supra-ílica (DCSi) foram obtidas com compasso de dobras cutâneas Lange<sup>®</sup> (Beta Technology Corporated - Santa Cruz, Califórnia, Estado Unidos), com aproximação de 0,5mm (19) e a circunferência do braço (CB) com auxílio da uma fita inelástica. Posteriormente, foram calculados a área muscular do braço (AMB) (20) e os escores z das medidas de CB, DCT, DCSe e AMB segundo Frisancho (21). A partir dos valores de DCT, DCB, DCSe e DCSi foi realizada a estimativa do percentual de gordura corporal (%GC) (22).

*Bioimpedância elétrica (BIA)*

A BIA foi realizada com a utilização do aparelho tetrapolar Biodynamics<sup>®</sup> modelo 310 (Seattle, Washington, Estados Unidos), que aplica uma corrente elétrica de intensidade de 800  $\mu$ A com frequência simples de 50 kHz. Com base nos vetores de resistência e reactância foi calculado o ângulo de fase (AF) (23), e o AF padronizado com base na população de referencia de Bosy-Westphal et al., e expresso em escore-z (z-AF) (24). A relação da R e da Xc pela altura em metros foi expressa em escore-z (z-R/H e z-Xc/H) segundo a população de referencia de De Palo et al (25). A partir do vetor resistência, foi calculado o índice de resistência (IR), originário da relação entre o quadrado da altura, em centímetros, e R, em  $\Omega$ .

Para a determinação da BIVA com a criação das elipses de tolerância de 50, 75 e 95% (26) foi utilizado o *software* BIVA 2002 desenvolvido por Picolli e Pastori, e a população de referencia de De Palo et al. (25). Crianças e adolescentes que apresentaram vetores fora da elipse de 95%, no quadrante superior, foram classificados como magros, e aqueles fora da elipse de 95% no quadrante inferior, como caquéticos (Figura 1A).

*Função Pulmonar*

Foi realizado o teste de espirometria, por meio do espirômetro Spirolab II (Medical International, Research<sup>®</sup>, Roma, Itália), seguindo protocolo proposto por Miller et al. (27) e utilizado o parâmetro do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e a capacidade vital forçada (CVF), em percentual do previsto. Crianças e adolescentes com parâmetros inferiores a 80% foram classificados com comprometimento da função pulmonar (28).

### *Análise estatística*

Os dados foram organizados e registrados em banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2007<sup>®</sup>. A análise estatística dos dados foi realizada no programa estatístico STATA<sup>®</sup> versão 11.0 (Stata Corp., College Station, Texas, Estado Unidos). Previamente à análise estatística, foi realizada a avaliação da distribuição dos dados para verificar a normalidade dos mesmos. As variáveis quantitativas foram descritas e apresentadas em média, desvio padrão ou em mediana e intervalo interquartil (IQ), dependendo da simetria. As variáveis nominais foram descritas em percentual e IC95%. Para verificar diferenças entre controle e estudo foi utilizado o teste-*t* ou Mann-Whitney ou qui-quadrado. As médias vetoriais do gráfico RXc foram analisadas pelos testes T<sup>2</sup> de Hotelling e análise univariada (teste F).

Para avaliar a associação entre os parâmetros nutricionais e a função pulmonar foi aplicada a regressão de Poisson com variância robusta, uma vez que o resultado é apresentado em razão de prevalência (RP), sendo uma alternativa a regressão logística para melhor análise de estudos transversais com desfechos dicotômicos (29). Além da regressão bruta, foi realizada a análise ajustada, pelo modelo completo, para as variáveis de sexo e idade. Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

### *Características da população*

Dentre as 104 crianças e adolescentes em seguimento clínico no Ambulatório Interdisciplinar de FC, 52 foram elegíveis e 47 atendiam aos critérios de inclusão. Destes, um não compareceu à consulta no tempo de coleta, totalizando o tamanho da amostra em 46 crianças e adolescentes com FC. Como grupo controle, foram avaliadas 24 crianças e adolescentes saudáveis (Figura 2).

A mediana de idade do grupo FC foi de 8,5 anos (7,55; 10,78) e do grupo controle 8,8 anos (7,12; 11,42). Aproximadamente 42% eram  $\Delta F508$  heterozigoto e 93% insuficientes pancreáticos. As infecções mais prevalentes foram *Staphylococcus aureus* (84,8%), seguida pela *Pseudomonas aeruginosa* (21,2%) (Tabela 1). A média do %VEF<sub>1</sub> foi de 76,77 $\pm$ 26,77 e da CVF% 79,65 $\pm$ 26,30. Os demais dados clínicos estão descritos na Tabela 1.

### ***Triagem nutricional e antropometria***

Nas crianças e adolescentes com FC, a mediana do percentil de P-IMC foi de 28,00 (7,50; 53,90) e de E/I foi 22,20 (2,50; 59,20). A maior parte (73,92%) apresentaram moderado ou alto risco segundo a triagem nutricional (Tabela 1). Todos os parâmetros antropométricos foram significativamente inferiores nas crianças e adolescentes com FC quando comparados ao grupo controle (Tabela 2).

### ***Bioimpedância elétrica***

O valor de z-AF foi similar entres os grupos. A média do z-R/H foi de  $1,29 \pm 1,92$  no grupo FC e de  $-0,32 \pm 0,85$  no grupo controle ( $p=0,001$ ). Da mesma forma, o z-Xc/H foi maior no grupo FC que no grupo controle ( $p=0,002$ ). A mediana do IR no grupo FC foi maior que no grupo controle ( $p=0,036$ ) (Tabela 2).

As crianças e adolescentes classificadas como magras ou caquéticas apresentaram VEF<sub>1</sub> mediano de 80,90 (67,84; 96,78) enquanto que as classificadas como magras ou caquéticas apresentaram valor mediano de 67,68 (60,20; 97,83), não havendo diferença significativa ( $p=0,499$ ). Da mesma forma, aquelas classificadas como eutróficas, apresentaram valores medianos de CVF maior que as magras ou caquéticas, embora não significativo ( $p=0,528$ ). Não houve diferença nos valores do escore de Schwachman-Kulczycki ( $p=0,360$ ) e na proporção de crianças colonizadas com *P. aeruginosa* ( $p=0,654$ ).

### ***Associação entre parâmetros do estado nutricional e função pulmonar***

Crianças e adolescentes com FC classificadas em alto risco nutricional apresentaram prevalência 4,87 (IC95% 1,32; 17,91) vezes maior de comprometimento pulmonar ( $p=0,017$ ). Verificou-se que o aumento dos parâmetros antropométricos esteve relacionado com a redução na prevalência de comprometimento pulmonar. Enquanto que o aumento nos indicadores de R e Xc foi associado a maior prevalência de comprometimento pulmonar (Tabela 3). Não houve associação entre AF e %GC com função pulmonar.

Após o ajuste para sexo e idade, as associações entre redução nos parâmetros antropométricos e aumento na prevalência de comprometimento da função pulmonar se mantiveram (Tabela 3). Da mesma forma, o aumento nos indicadores de R e Xc estiveram associados com redução na prevalência da função pulmonar. Observou-se que o aumento de um escore-z de R/H aumentou a prevalência de comprometimento pulmonar em 24% ( $p<0,001$ ). Foi encontrada RP ajustada para comprometimento da função pulmonar de 1,002 ( $p<0,001$ )

para impedância, e de 1,005 ( $p < 0,001$ ) para R. Todas as associações se mantiveram utilizando a CVF como desfecho (Tabela suplementar 1).

Em relação à BIVA, dentre as 13 crianças e adolescentes com FC classificadas como caquéticas ou magras, 61,5% (8/13) apresentaram comprometimento pulmonar, enquanto que 46,9% (15/32) das eutróficas apresentaram comprometimento da função pulmonar (Figura 1B). A prevalência de crianças e adolescentes com comprometimento da função pulmonar foi 50% maior nas classificadas como magras, embora não significativo ( $p = 0,120$ ). A média do vetor da população controle esteve localizada próxima à elipse de tolerância de 50%, considerado eutrofia, dentro do quadrante inferior à direita. Já a média vetorial observada no grupo FC com comprometimento de função pulmonar esteve localizada próxima à elipse de 95% do quadrante superior à direita (magros) ( $p < 0,001$  –  $T^2$  de Hotelling) (Figura 1C).

## DISCUSSÃO

A desnutrição proteico-calórica é uma complicação comum da FC que afeta diretamente o prognóstico da doença (6). O indicador P-IMC apresenta forte associação com medidas gerais de saúde, especialmente da saúde do pulmão (30). Nas crianças e adolescentes avaliadas, o percentil de P-IMC foi significativamente menor que no grupo controle, similar ao achado de Sheikh et al. (31), em seu estudo nos Estados Unidos com 211 crianças e adolescentes entre 5 e 21 anos com FC.

No presente estudo, crianças e adolescentes com FC apresentaram valores reduzidos nos indicadores antropométricos, refletindo depleção de tecido adiposo subcutâneo e muscular. Pesquisas demonstram que essa população apresenta redução na massa magra (MM) e na massa de gordura (MG), avaliados por meio de antropometria, pela água duplamente marcada (32) e pela absorciometria de dupla energia de Raios X (Do inglês: *Dual energy X-Ray absorptiometry* – DXA) (33). Portanto, crianças e adolescentes com FC apresentaram alterações na composição corporal havendo menor massa livre de gordura (MLG) do que em indivíduos saudáveis (31).

As crianças e adolescentes com redução nos valores antropométricos apresentaram maior prevalência de comprometimento pulmonar. A redução na MLG pode resultar em comprometimento da musculatura respiratória do diafragma ou dos músculos respiratórios acessórios, acarretando em piora da função pulmonar (34). Em estudo transversal, com 69 crianças e adolescentes com FC com idades entre 5

e 16 anos, foi observado que as que apresentaram valores de circunferência muscular do braço (CMB) e PCT abaixo do percentil 25 apresentaram significativamente maior prevalência de  $VEF_1 < 80\%$  (35).

Estudos utilizam os parâmetros de espirometria de  $VEF_1$  e CVF como parâmetros de avaliação e monitoramento da função pulmonar. A CVF refere-se à quantidade total de ar expirado com esforço máximo após uma inspiração máxima. O  $VEF_1$  representa a quantidade de ar expirado depois de uma inspiração máxima, durante o primeiro segundo de uma expiração forçada (28). Embora o  $VEF_1$  seja um importante preditor de mortalidade (36), a CVF também está associada ao estado nutricional (37), como demonstrado na presente pesquisa. Recomenda-se a utilização da CVF, em conjunto ao  $VEF_1$ , com objetivo de complementar a avaliação da função pulmonar (38).

A baixa estatura é um achado comum na FC (39). No estudo italiano de caso controle, com 393 pacientes com FC com mais de 6 anos de idade, a baixa estatura, definida pelo percentil de E/I inferior a 5, foi fator de risco significativo e independente de mortalidade (40). Entretanto, não foi encontrada associação entre estatura e função pulmonar, da mesma maneira que no estudo holandês com 156 crianças com FC, no qual não foi observada associação entre E/I e função pulmonar avaliada pelo  $VEF_1\%$ , embora tenham sido utilizadas as curvas de referência holandesas (41).

Com base nos parâmetros de ganho de peso e estatura, bem como no IMC atual, a triagem nutricional tem por objetivo identificar crianças e adolescentes em risco nutricional e que poderiam de beneficiar de uma avaliação e intervenção nutricional mais completa (17). Embora tenha se desenvolvido essa ferramenta específica para FC, até o momento, desconhece-se outro estudo que a tenha utilizado como parâmetro de avaliação de risco nutricional. No presente estudo foi encontrada associação importante entre o risco nutricional e a função pulmonar, demonstrando aplicabilidade deste instrumento de rastreamento e a importância da análise longitudinal do estado nutricional.

A BIA é considerada uma ferramenta útil na avaliação da composição corporal em diversas situações clínicas, inclusive na pediatria (42). Entretanto, como não é um método direto para estimar a composição corporal, a sua precisão depende de equações preditivas, as quais necessitam ser validadas para cada população e para cada condição clínica, e depende do pressuposto de hidratação constante dos tecidos. Contudo, essa pode ser condição improvável em muitas situações clínicas (24, 43). Como a densidade e a hidratação dos tecidos na população pediátrica estão em constante mudança, o corpo infantil

não pode ser considerado como um condutor constante de corrente elétrica (44, 45). Ainda, no estudo com 34 adultos com FC, foi observado que nos pacientes com menos de 20 kg a BIA subestimou o %GC (46).

Portanto, outra opção é a obtenção de informações sobre as propriedades elétricas dos tecidos, utilizando os vetores de R e Xc derivados da BIA (43). Assim, há evidências crescentes de que os parâmetros da BIA possam ser utilizados para monitorar a gravidade da doença em pacientes pediátricos (42). A utilização de dados brutos da BIA apresenta a principal vantagem de não necessitar de equações ou modelos para análise de composição corporal. Dessa forma, os resultados não são distorcidos pela escolha da equação de regressão nem pela seleção da população de referência (24).

A R reflete a restrição ao fluxo da corrente elétrica através do corpo, e está inversamente relacionada à quantidade de água presente nos tecidos. Assim, valores elevados de resistência refletem menor quantidade de fluidos e por consequência, maior conteúdo de tecido adiposo, pele e ossos (23, 43, 47, 48). As crianças e adolescentes com FC apresentaram maiores valores de R, o que poderia ser justificado pela maior proporção de pele e osso, em detrimento de MM. Em adultos, o indicador de R/H foi negativamente correlacionado com a função muscular, mensurada pela força de preensão manual, com diminuição de 0,063 kg na força a cada aumento de  $\Omega$ /metro (49). Valores de R foram maiores em adultos com caquexia em relação aos adultos sem caquexia, em casos de obesidade sarcopênica e insuficiência cardíaca crônica estável (50, 51).

Estudos prévios demonstraram a associação entre o IR, caracterizado pelo quadrado da estatura dividido pela resistência corporal total, e a água corporal total, tanto em indivíduos com FC quanto em saudáveis (8, 52, 53). A partir da água corporal total, pode-se estimar a MLG assumindo-se um fator de hidratação constante dos componentes corporais (54, 55). Assim, baixos valores de IR estão associados ao baixo %MLG corporal (56), corroborando com os achados antropométricos.

A Xc está relacionada com as propriedades de capacitância da membrana celular, ou seja, capacidade em armazenar elétrons pelas interfaces dos tecidos e das membranas celulares, de maneira que variações podem ocorrer dependendo da integridade, função e composição da membrana celular (23, 47, 48). Na população estudada, encontraram-se valores elevados de Xc. Esse resultado poderia ser explicado pela alteração no conteúdo de sódio no suor dos indivíduos

com FC, uma vez que as concentrações séricas de sódio podem alterar a medida  $X_c$  gerada pela a BIA. Da mesma forma, alterações no conteúdo de eletrólitos podem influenciar a medida de potenciais elétricos, o que acarreta em resultado inválido para a avaliação da composição corporal de pacientes com FC. Os maiores potenciais elétricos, devido à redução na absorção de cloreto, parecem ocorrer nas glândulas sudoríparas de pacientes com FC (8, 46, 53, 57, 58).

No presente trabalho, não foram verificadas diferenças em relação aos valores de AF entre o grupo FC e controle, tampouco entre indivíduos com e sem comprometimento pulmonar. Por meio dos vetores de R e  $X_c$ , pode-se obter o AF. Portanto, o AF é dependente tanto do comportamento capacitivo de tecidos, ou seja, da reactância, o qual está associado com a celularidade, o tamanho da célula e a integridade da membrana celular, quanto do comportamento resistivo (R), basicamente dependente na hidratação dos tecidos (24). Dessa maneira, o AF é considerado indicador da integridade da membrana e de distribuição de água entre os espaços intra e extracelular (59). Tem sido utilizado como um indicador do estado nutricional, uma vez que as propriedades elétricas da membrana são influenciadas por alterações na massa celular. Baixos valores de AF representam baixa  $X_c$  e alta R, e pode estar relacionado à mudança na permeabilidade seletiva das membranas, o que compromete a sua integridade (60). Ainda são escassos os estudos que avaliaram em crianças a associação entre o AF e estado nutricional e morbidade. Até o momento, desconhece-se alguma publicação que tenha avaliado essa relação na população fibrocística.

Embora não se tenha encontrado diferença no valor de AF, observou-se que houve diferença na distribuição do vetor da BIVA entre o controle saudável e o grupo FC com comprometimento pulmonar. O deslocamento do vetor do grupo FC com redução da função pulmonar foi caracterizado por um aumento dos componentes de R e  $X_c$ , de maneira que a média localizou-se próxima da classificação de magro, enquanto que a média vetorial do controle ficou próxima do considerado normal. A BIVA permite uma avaliação não invasiva do estado de hidratação tecidual, mas pouco se sabe sobre a sua adequação em pacientes pediátricos. A principal vantagem deste método, em pacientes com alterações no metabolismo hídrico, ocorre pelo fato de ser independente do peso corporal e das suposições sobre a constante de hidratação dos tecidos moles (61). Em estudo com 46 crianças de dois a 14 anos, com doença renal crônica, foi observado alongamento progressivo do vetor impedância, no estágio mais grave da doença, o que demonstra alteração hídrica nessa população (62).

Dessa maneira, a BIVA representa uma ferramenta clínica útil, capaz de detectar alterações na hidratação e na composição corporal em crianças (63). Em estudo com 114 adolescentes entre 12 e 14 anos, acompanhados ao longo de 2 anos, observou-se que durante o crescimento ocorre aumento de tecido ósseo, muscular e adiposo, bem como de água corporal. Houve diferença significativa no estado de hidratação de acordo com a adiposidade, de forma que as crianças obesas apresentaram maior percentual de água que crianças magras. Portanto, é necessário levar em consideração o estado de hidratação para a correta avaliação de composição corporal (64). Assim, o método BIVA pode ser de utilidade clínica para detecção de crianças que estão em risco de alterações patológicas na composição corporal (63).

Na população com FC avaliada, o padrão vetorial verificado indica um quadro de desidratação relativa. Uma das manifestações típicas da FC é a redução do volume de líquido da superfície das vias aéreas, ou seja, ocorre desidratação de secreções e a consequente produção de muco hiperviscoso. Com base neste mecanismo, tem sido proposto que a ausência de função do CFTR produz desidratação das superfícies das vias respiratórias, o que resulta na estase de muco e prejuízo do *clearance* ciliar, favorecendo o início da infecção bacteriana crônica e desencadeando piora da função pulmonar, e em última instância, insuficiência respiratória, responsável pela morte de mais de 90% da população com FC (65). Além disso, crianças e jovens com FC apresentam maior risco de desidratação hiponatrêmica, principalmente em locais de clima quente, pois perdem quantidades significativas de sal pelo suor (66), sendo este mais um fator contribuinte para o possível estado de desidratação representada pela BIVA.

Embora não estatisticamente significativo, foi observado que as crianças e adolescentes classificadas como magras ou caquéticas apresentaram valores menos de  $VEF_1$  e CVF. Considerando que a função pulmonar é o preditor mais importante de mortalidade na FC (67, 68), menores valores nos parâmetros de função pulmonar apresentam impacto clínico de grande relevância.

Apesar do tamanho amostral tenha sido pequeno, representa 88% das crianças e adolescentes elegíveis de um centro de referência para o tratamento de FC. O estudo apresenta ainda a limitação de ser transversal, no qual não é possível estabelecer relação de causa e efeito. Como ponto forte destaca-se a escassez de estudos que avaliem em crianças e adolescentes com FC a aplicabilidade dos vetores de BIA bem como a sua associação com a função pulmonar.



Em conclusão, foram evidenciadas tanto depleção de tecido adiposo subcutâneo quanto muscular nas crianças e adolescentes com FC. A melhora de parâmetros antropométricos e de triagem nutricional poderia reduzir a prevalência de comprometimento pulmonar em crianças e adolescentes com FC. O aumento nos vetores de R e Xc estiveram associados a maior prevalência de comprometimento pulmonar. Entretanto não foi encontrada associação com o AF. Dessa forma, a utilização dos parâmetros da BIA, como a R, como instrumento de avaliação nutricional tornam-se promissores, tendo em vista que até o momento são escassas as equações preditivas com base em parâmetros antropométricos ou de BIA que sejam específicas para a FC (58). São necessários estudos com maior amostragem a fim de verificar a aplicabilidade da BIVA como instrumento de avaliação nutricional bem como a sua incorporação no protocolo de avaliação.

### **AGRADECIMENTOS**

Agradecimento ao Hospital Infantil Joana de Gusmão pelo apoio à execução do estudo e aos pacientes e familiares pela colaboração. Ao Piccoli e Pastori pela disponibilização do software de BIVA.

### **FINANCIAMENTO**

O presente trabalho foi contemplado pela Chamada Pública FAPESC/CNPq Nº 04/2011 Apoio à Infra-Estrutura de CT&I para Jovens Pesquisadores. Contou com a bolsa de estudos fornecido pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

### **CONFLITO DE INTERESSES**

Não há conflito de interesses.

### **REFERENCIAS**

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
2. Lubamba B, Dhooghe B, Noel S, Leal T. Cystic fibrosis: insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. *Clin Biochem*. 2012;45(15):1132-44.

3. Elborn JS, Shale DJ. Cystic fibrosis. 2. Lung injury in cystic fibrosis. *Thorax*. 1990;45(12):970-3.
4. Cohen JR, Schall JI, Ittenbach RF, Zemel BS, Stallings VA. Fecal elastase: pancreatic status verification and influence on nutritional status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(4):438-44.
5. Opiari-Arrigan L, Powers SW, Quittner AL, Stark LJ. Mealtime problems predict outcome in clinical trial to improve nutrition in children with CF. *Pediatric pulmonology*. 2010;45(1):78-82.
6. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(3):530-5 e1.
7. Groeneweg M, Tan S, Boot AM, de Jongste JC, Bouquet J, Sinaasappel M. Assessment of nutritional status in children with cystic fibrosis: conventional anthropometry and bioelectrical impedance analysis. A cross-sectional study in Dutch patients. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2002;1(4):276-80.
8. Borowitz D, Conboy K. Are bioelectric impedance measurements valid in patients with cystic fibrosis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;18(4):453-6.
9. Stapleton D, Kerr D, Gurrin L, Sherriff J, Sly P. Height and weight fail to detect early signs of malnutrition in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(3):319-25.
10. Jaffrin MY. Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(5):482-6.
11. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int*. 1994;46(2):534-9.
12. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23(3):545-9.
13. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, et al. Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome

parameters in clinical trials. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011;10 Suppl 2:S79-81.

14. Organization WH. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85(09):660-7.

15. Gilligan PH. *Cumitech 43: Cystic Fibrosis Microbiology*: ASM Press; 2006.

16. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958;96(1):6-15.

17. McDonald CM. Validation of a nutrition risk screening tool for children and adolescents with cystic fibrosis ages 2-20 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(4):438-46.

18. Use WECOPSt, Anthropometry Io. *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry : Report of a WHO Expert Committee*: World Health Organization; 1995.

19. Lohmann TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric Standardization Reference Manual: Human Kinetics Books*, Champaign, Ill.; 1988.

20. Gurney JM. The arm circumference as a public health index of protein-calorie malnutrition of early childhood. *J Trop Pediatr*. 1969;15(4):177-260.

21. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(11):2540-5.

22. Weststrate JA, Deurenberg P. Body composition in children: proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. *The American journal of clinical nutrition*. 1989;50(5):1104-15.

23. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *The American journal of clinical nutrition*. 1988;48(1):16-23.

24. Bosity-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, Later W, Wiese S, Muller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis:

population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(4):309-16.

25. De Palo T, Messina G, Edefonti A, Perfumo F, Pisanello L, Peruzzi L, et al. Normal values of the bioelectrical impedance vector in childhood and puberty. *Nutrition.* 2000;16(6):417-24.

26. Piccoli A PG. BIVA SOFTWARE. In: Sciences DoMaS, editor. University of Padoiva, Italy2002.

27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.

28. Jat KR. Spirometry in children. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group.* 2013;22(2):221-9.

29. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:21.

30. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):832-9.

31. Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. *Front Pediatr.* 2014;2:33.

32. Stettler N, Kawchak DA, Boyle LL, Probert KJ, Scanlin TF, Stallings VA, et al. Prospective evaluation of growth, nutritional status, and body composition in children with cystic fibrosis. *The American journal of clinical nutrition.* 2000;72(2):407-13.

33. Bianchi ML, Romano G, Saraifoger S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res.* 2006;21(3):388-96.

34. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, Unnithan VB, Shale DJ. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2007;6(6):384-90.

35. Forte GC, Pereira JS, Drehmer M, Simon MI. Anthropometric and dietary intake indicators as predictors of pulmonary function in cystic fibrosis patients. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):470-6.
36. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2005;4(1):7-26.
37. Maiolo C, Mohamed EI, Carbonelli MG. Body composition and respiratory function. *Acta diabetologica*. 2003;40 Suppl 1:S32-8.
38. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, Cooper BG, Holmes S, Small I. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2009;18(3):130-47.
39. Lucidi V, Alghisi F, Raia V, Russo B, Valmarana L, Valmarana R, et al. Growth assessment of paediatric patients with CF comparing different auxologic indicators: A multicentre Italian study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(3):335-42.
40. Vieni G, Faraci S, Collura M, Lombardo M, Traverso G, Cristadoro S, et al. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2013;32(3):382-5.
41. Woestenenk JW, Stellato RK, Terheggen Lagro SW, van der Ent CK, Houwen RH. The relationship between body growth and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2014;103(2):162-7.
42. Azevedo ZM, Moore DC, de Matos FA, Fonseca VM, Peixoto MV, Gaspar-Elsas MI, et al. Bioelectrical impedance parameters in critically ill children: importance of reactance and resistance. *Clin Nutr*. 2013;32(5):824-9.
43. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(3):311-7.

44. Piccoli A, Fanos V, Peruzzi L, Schena S, Pizzini C, Borgione S, et al. Reference values of the bioelectrical impedance vector in neonates in the first week after birth. *Nutrition*. 2002;18(5):383-7.
45. L'Abée C, Poorts-Borger PH, Gorter EH, Piccoli A, Stolk RP, Sauer PJ. The bioelectrical impedance vector migration in healthy infants. *Clin Nutr*. 2010;29(2):222-6.
46. Ziai S, Coriati A, Chabot K, Mailhot M, Richter MV, Rabasa-Lhoret R. Agreement of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for body composition evaluation in adults with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014.
47. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430-53.
48. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN, Jr. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(1):49-52.
49. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schutz T, et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr*. 2009;28(1):78-82.
50. Castillo-Martinez L, Colin-Ramirez E, Orea-Tejeda A, Gonzalez Islas DG, Rodriguez Garcia WD, Santillan Diaz C, et al. Cachexia assessed by bioimpedance vector analysis as a prognostic indicator in chronic stable heart failure patients. *Nutrition*. 2012;28(9):886-91.
51. Marini E, Buffa R, Saragat B, Coin A, Toffanello ED, Berton L, et al. The potential of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Clin Interv Aging*. 2012;7:585-91.
52. Kushner RF, Schoeller DA, Fjeld CR, Danford L. Is the impedance index ( $ht^2/R$ ) significant in predicting total body water? *The American journal of clinical nutrition*. 1992;56(5):835-9.
53. Azcue M, Fried M, Pencharz PB. Use of bioelectrical impedance analysis to measure total body water in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;16(4):440-5.

54. Heymsfield SB, Wang Z, Visser M, Gallagher D, Pierson RN, Jr. Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;64(3 Suppl):478S-84S.
55. Ejlerskov KT, Jensen SM, Christensen LB, Ritz C, Michaelsen KF, Molgaard C. Prediction of fat-free body mass from bioelectrical impedance and anthropometry among 3-year-old children using DXA. *Sci Rep*. 2014;4:3889.
56. Schifferli I, Carrasco F, Inostroza J. [Formulation of an equation to predict fat mass using bioelectrical impedance in adults in a wide range of ages and body mass index]. *Rev Med Chil*. 2011;139(12):1534-43.
57. Quinton PM, Bijman J. Higher bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1983;308(20):1185-9.
58. King S, Wilson J, Kotsimbos T, Bailey M, Nyulasi I. Body composition assessment in adults with cystic fibrosis: comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with skinfolds and bioelectrical impedance analysis. *Nutrition*. 2005;21(11-12):1087-94.
59. Nagano M, Suita S, Yamanouchi T. The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. *J Pediatr Surg*. 2000;35(7):1035-9.
60. Farias CL, Campos DJ, Bonfin CM, Vilela RM. Phase angle from BIA as a prognostic and nutritional status tool for children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nutr*. 2013;32(3):420-5.
61. Malecka-Massalska T, Chara K, Smolen A, Kurylcio A, Polkowski W, Lupa-Zatwarnicka K. Bioimpedance vector pattern in women with breast cancer detected by bioelectric impedance vector analysis. Preliminary observations. *Ann Agric Environ Med*. 2012;19(4):697-700.
62. Bozzetto S, Piccoli A, Montini G. Bioelectrical impedance vector analysis to evaluate relative hydration status. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(2):329-34.
63. Guida B, Pietrobelli A, Trio R, Laccetti R, Falconi C, Perrino NR, et al. Body mass index and bioelectrical vector distribution in 8-year-old children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(2):133-41.

64. Bray GA, DeLany JP, Harsha DW, Volaufova J, Champagne CM. Body composition of African American and white children: a 2-year follow-up of the BAROC study. *Obes Res.* 2001;9(10):605-21.
65. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med.* 2007;58:157-70.
66. Sayer R, Sinha I, Lowdon J, Panickar J. Preventing hyponatraemic dehydration in cystic fibrosis: a cautionary note to take coconut water with a pinch of salt. *Arch Dis Child.* 2014;99(1):90.
67. Courtney JM, Bradley J, McCaughan J, O'Connor TM, Shortt C, Bredin CP, et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology.* 2007;42(6):525-32.
68. Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2009;8(4):229-37.



## FIGURAS E TABELAS

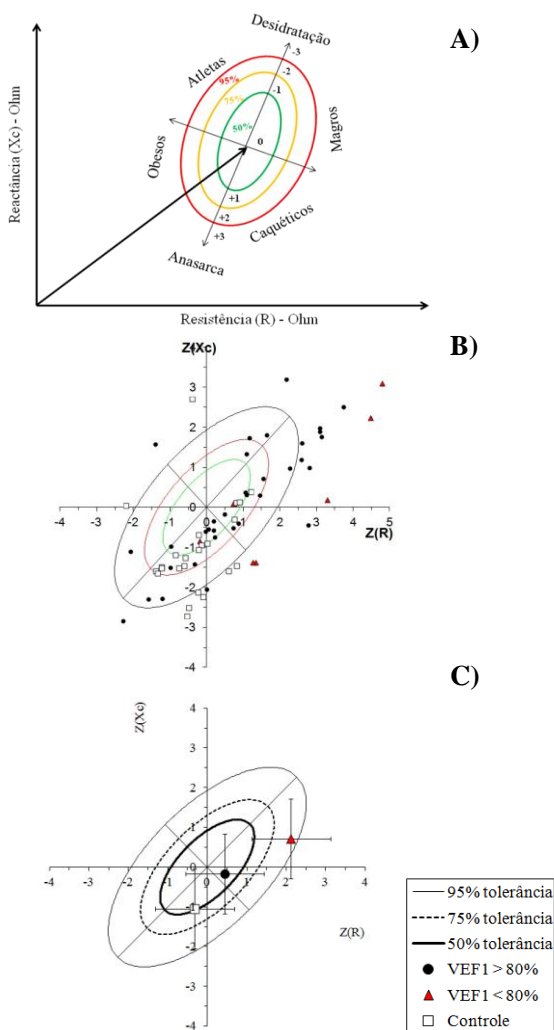


Figura 1 - Gráfico da análise vetorial de bioimpedância elétrica. **A)** Gráfico com as regiões de probabilidade elípticas (50%, 75%, e 95% elipses de tolerância) sobre o plano  $RX_c$  normalizado pela altura ( $R/H$  e  $X_c/H$ , em  $\Omega/m$ ) **B)** Distribuição no plano gráfico  $RX_c$  após as transformações das medidas de impedância em escore-z **C)** Posição da média do vetor dos grupos, e os respectivos desvios-padrões. Onde: R: resistência;  $X_c$ : reactância; H: altura; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

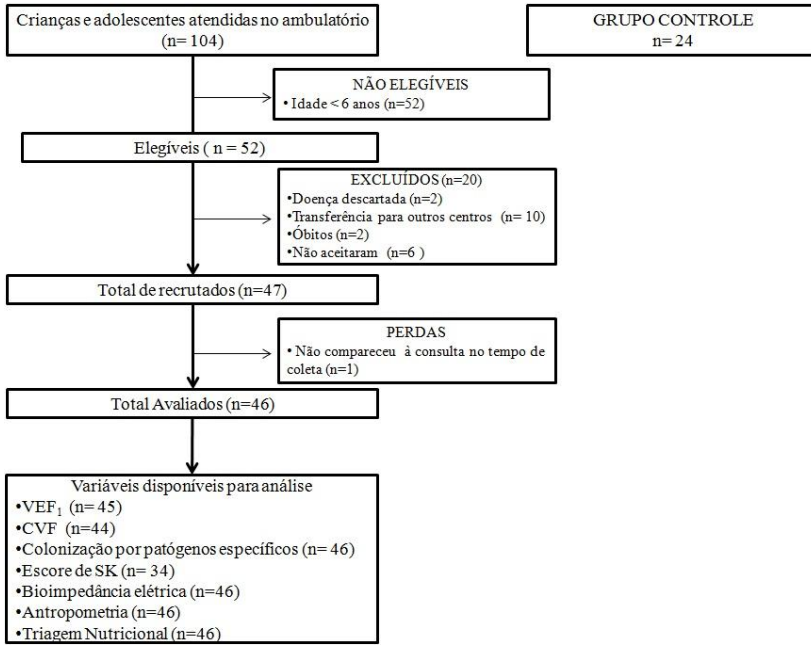


Figura 2 - Fluxograma do recrutamento das crianças e adolescentes com fibrose cística

Onde: n – número absoluto; VEF<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF – capacidade vital forçada; SK - Shwachman Kulczycki

Tabela 1 - Caracterização de crianças e adolescentes com Fibrose Cística em seguimento clínico no Hospital Infantil Joana de Gusmão, Florianópolis.

Variáveis		IC95%
<b>Sexo</b>		
Masculino (%)	24 (52,17)	37,17; 67,17
Feminino (%)	22 (47,83)	32,82; 62,82
<b>Idade</b> – anos <sup>a</sup>	8,5 (7,55; 10,78)	-
<b>Mutação (%)</b>		
ΔF508 homozigoto	12 (30,00)	15,16; 44,84
ΔF508 heterozigoto	17 (42,50)	26,49; 58,51
Negativo para ΔF508	11 (27,50)	13,04; 41,96
<b>Insuficiência pancreática (%)</b>	43 (93,48)	86,06; 100,00
<b>Escore de Shwachman Kulczycki</b> <sup>a</sup>	90 (80; 95)	-
<b>Colonização n (%)</b>		
Negativo	13 (28,26)	14,74; 41,78
<i>P. aeruginosa</i>	7 (15,22)	4,43; 26,00
<i>S. aureus</i>	28 (60,87)	46,21; 75,52
<i>B. cepacia</i>	1 (2,17)	0,00; 6,55
<b>Triagem Nutricional n (%)</b>		
Baixo Risco	12 (26,09)	12,90; 39,27
Moderado Risco	17 (36,96)	22,46; 51,45
Alto risco	17 (36,96)	22,46; 51,45
<b>VEF<sub>1</sub> &lt; 80% n(%)</b>	23 (51,11)	35,92; 66,30
<b>CVF &lt; 80% n(%)</b>	22 (50,00)	34,62; 65,37

<sup>a</sup> Mediana (intervalo interquartil); <sup>b</sup> Média (desvio padrão) Onde: IQ – intervalo interquartil; DP: desvio-padrão, n – número absoluto; % - percentual; VEF<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF – capacidade vital forçada.

Tabela 2 - Comparação dos parâmetros do estado nutricional entre crianças e adolescentes com Fibrose Cística em seguimento clínico no Hospital Infantil Joana de Gusmão e crianças saudáveis, Florianópolis.

Variável	Fibrose Cística (n=46)	Controle (n=24)	p-valor
<b>Parâmetros antropométricos</b>			
P-IMC <sup>a</sup>	28,00 (7,50; 53,90)	79,85 (55,00;88,65)	< <b>0,001</b> <sup>1</sup>
P-Estatura <sup>a</sup>	22,20 (2,50; 59,20)	58,9 (31,75; 80,50)	<b>0,003</b> <sup>1</sup>
z-CB <sup>b</sup>	-1,40 ±1,39	-0,25 ±0,81	< <b>0,001</b> <sup>2</sup>
z-DCT <sup>b</sup>	-0,63 ±1,14	-0,05 ±1,07	<b>0,044</b> <sup>2</sup>
z-AMB <sup>b</sup>	-1,26 ±1,23	-0,33 ±0,74	<b>0,001</b> <sup>2</sup>
z-DCSe <sup>a</sup>	-0,51 (-1,23; 0,00)	-0,13 (-0,74; 0,25)	<b>0,020</b> <sup>1</sup>
%GC <sup>a</sup>	14,75 (10,27; 17,20)	17,42 (12,49; 22,18)	<b>0,036</b> <sup>1</sup>
<b>Parâmetros de Bioimpedância elétrica</b>			
z-AF <sup>b</sup>	-0,31 ± 0,84	-0,52 ±1,19	0,397 <sup>2</sup>
z-R/H <sup>b</sup>	1,29 ±1,92	-0,32 ±0,85	<b>0,001</b> <sup>2</sup>
R (Ω) <sup>b</sup>	768,35 ± 115,94	688,33 ±74,72	<b>0,003</b> <sup>2</sup>
IR - (cm <sup>2</sup> / Ω) <sup>a</sup>	20,26 (17,86; 26,86)	25,13 (21,53; 28,27)	<b>0,036</b> <sup>1</sup>
z-Xc/H <sup>b</sup>	0,29 ±1,52	-1,03 ±1,15	<b>0,001</b> <sup>2</sup>
Xc (Ω) <sup>b</sup>	67,39 ± 10,39	59,75 ±9,30	<b>0,003</b> <sup>2</sup>
Impedância <sup>b</sup>	608,52 ± 145,38	515,36 ±89,84	<b>0,006</b> <sup>2</sup>

Onde: <sup>a</sup> Dados em mediana e intervalo interquartil; <sup>b</sup> Dados em média e desvio padrão; <sup>1</sup>Teste Mann-Whitney <sup>2</sup>Teste t; P – percentil; RP - razão de prevalência; IMC – índice de massa corpórea; z – escore z; CB – circunferência do braço; DCT – prega cutânea tricipital; AMB – área muscular do braço; DCSe – prega cutânea subescapular; %GC – percentual de gordura corporal; AF – ângulo de fase; IR – índice de resistência; R: resistência; H – altura; Xc – reactância.

Tabela 3 - Associação entre função pulmonar e parâmetros nutricionais de crianças e adolescentes com Fibrose Cística, Florianópolis.(continua)

Variáveis	VEF <sub>1</sub> < 80%				CVF < 80%			
	RP bruto (IC95%)	p-valor	RP Ajustado (IC95%)	p-valor	RP bruto (IC95%)	p-valor	RP Ajustado (IC95%)	p-valor
<b>Triagem Nutricional</b>								
Baixo risco	Referencia	-	Referencia	-	Referencia	-	Referencia	-
Moderado risco	2,82(0,71; 11,19)	0,140	2,63 (0,67;10,41)	0,167				
Alto risco	4,87(1,32;17,91)	<b>0,017</b>	4,61 (1,23;16,96)	<b>0,021</b>	4,50(1,21;16,70)	<b>0,025</b>	4,29 (1,15; 16,02)	0,030
<b>Parâmetros antropométricos</b>								
P-IMC	0,98 (0,97; 0,99)	<b>0,032</b>	0,98 (0,97; 0,99)	<b>0,041</b>	0,98 (0,97; 0,99)	<b>0,046</b>	0,99 (0,97; 1,00)	<b>0,006</b>
P-Estatura	0,99 (0,98; 1,00)	0,116	0,99 (0,98; 1,00)	0,121	0,99 (0,98; 1,00)	0,069	0,99 (0,98;1,00)	0,067
z-CB	0,75 (0,60; 0,94)	<b>0,013</b>	0,77 (0,62; 0,95)	<b>0,016</b>	0,76 (0,61; 0,96)	<b>0,020</b>	0,77 (0,6; 0,96)	<b>0,022</b>
z-DCT	0,72 (0,55; 0,94)	<b>0,017</b>	0,74 (0,57; 0,95)	<b>0,021</b>	0,71 (0,54; 0,94)	<b>0,017</b>	0,72 (0,55; 0,95)	<b>0,022</b>
z-AMB	0,71 (0,54; 0,93)	<b>0,013</b>	0,72 (-0,55;0,93)	<b>0,014</b>	0,73 (0,55; 0,95)	<b>0,021</b>	0,73 (0,56; 0,95)	<b>0,022</b>
z-DCSe	0,72 (0,55; 0,94)	<b>0,017</b>	0,72 (0,54; 0,95)	<b>0,020</b>	0,73 (0,55; 0,96)	<b>0,025</b>	0,73 (0,55; 0,97)	<b>0,033</b>
%GC	0,94 (0,87; 1,01)	0,109	0,94 (0,87; 1,01)	0,122	0,94 (0,88; 1,02)	0,140	0,95 (0,88; 1,02)	0,148

Modelo de Ajuste: sexo, idade Onde: P – percentil; IMC – índice de massa corpórea; z – escore z; CB – circunferência do braço; DCT – prega cutânea tricipital; AMB – área muscular do braço; DCSe – prega cutânea subescapular; %GC – percentual de gordura corporal; AF – ângulo de fase; IR – índice de resistência; R: resistência; H – altura; Xc – reactância; VEF<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Tabela 4 - Associação entre função pulmonar e parâmetros nutricionais de crianças e adolescentes com Fibrose Cística, Florianópolis.(conclusão)

Variáveis	VEF <sub>1</sub> < 80%				CVF < 80%			
	RP bruto (IC95%)	p-valor	RP Ajustado (IC95%)	p-valor	RP bruto (IC95%)	p-valor	RP Ajustado (IC95%)	p-valor
<b>Parâmetros de BIA</b>								
z-AF	0,88 (0,62; 1,24)	0,466	0,85 (0,63; 1,13)	0,262	0,85 (0,60; 1,20)	0,353	0,83 (0,61; 1,14)	0,257
z- R/H	1,24 (1,11; 1,37)	<b>&lt;0,001</b>	1,24 (1,11; 1,38)	<b>&lt;0,001</b>	1,24 (1,10; 1,38)	<b>&lt;0,001</b>	1,24 (1,11; 1,39)	<b>&lt;0,001</b>
IR (cm <sup>2</sup> / Ω)	0,95 (0,92; 0,98)	<b>0,003</b>	0,91 (0,87; 0,95)	<b>&lt;0,001</b>	0,95 (0,92; 0,99)	<b>0,008</b>	0,91 (0,87;0,95)	<b>&lt;0,001</b>
z-Xc/H	1,23 (1,03; 1,48)	<b>0,025</b>	1,27 (1,06; 1,52)	<b>0,011</b>	1,23 (1,02; 1,49)	<b>0,031</b>	1,26 (1,05; 1,52)	<b>0,015</b>
Magro	1,41 (0,79; 2,53)	0,247	1,50 (0,90; 2,48)	0,120	1,46 (0,81; 2,63)	0,212	1,56 (0,92;2,64)	0,095
Magro ou Caquético	1,31 (0,74; 2,33)	0,352	1,17 (0,80; 2,36)	0,241	1,36 (0,76; 2,45)	0,300	1,43 (0,82; 2,51)	0,209

Modelo de Ajuste: sexo, idade Onde: P – percentil; IMC – índice de massa corpórea; z – escore z; CB – circunferência do braço; DCT – prega cutânea tricipital; AMB – área muscular do braço; DCSe – prega cutânea subescapular; %GC – percentual de gordura corporal; AF – ângulo de fase; IR – índice de resistência; R: resistência; H – altura; Xc – reactância; VEF<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no primeiro segundo.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo objetivou avaliar a associação da triagem nutricional, parâmetros antropométricos e de BIA com a função pulmonar em crianças e adolescentes com FC. Pode-se concluir que:

- Segundo a triagem nutricional, 73,92% apresentaram moderado ou alto risco;
- Dentre as crianças e adolescentes com FC avaliadas, 51% apresentaram comprometimento da função pulmonar avaliada por meio do  $VEF_1$  e 50% por meio da CVF;
- A mediana do escore de gravidade de Schwachman-Kulczycki foi de 90 (80; 95), o que representa escore excelente. As infecções mais prevalentes foram por *Staphylococcus aureus* (84,8%), seguida pela *Pseudomonas aeruginosa* (21,2%);
- As crianças e adolescentes com FC apresentam menores valores dos parâmetros antropométricos em relação ao grupo controle de crianças e adolescentes saudáveis; e valores de R e Xc superiores ao grupo controle; o IR foi menor nas crianças e adolescentes com FC; não houve diferença entre os grupos em relação aos valores do AF;
- Dentre as 13 crianças e adolescentes com FC classificadas como caquéticas ou magras, 61,5% apresentaram comprometimento pulmonar, enquanto que 46,9% das eutróficas apresentaram comprometimento da função pulmonar;
- Os parâmetros antropométricos e de BIA estiveram associados ao comprometimento pulmonar. Valores menores dos parâmetros antropométricos e valores maiores de resistência e reactância estiveram associados ao aumento na prevalência de comprometimento pulmonar. A redução do índice de resistência esteve associado a maior prevalência de comprometimento pulmonar. A triagem nutricional e BIVA também estiveram associadas ao comprometimento de função pulmonar. Crianças e adolescentes classificadas como magras pela BIVA, embora não significativo, apresentaram maior prevalência de comprometimento da função pulmonar. Crianças e adolescentes em alto risco nutricional apresentaram maior razão de prevalência de comprometimento de função pulmonar.

Esses resultados demonstram que crianças e adolescentes com FC apresentam estado nutricional comprometido, evidenciado tanto pela depleção de tecido adiposo subcutâneo quanto muscular. Ainda,

apresentaram maiores valores de resistência, o que poderia ser justificado pela maior proporção de pele e osso, em detrimento de massa magra.

Foi observado que os parâmetros do estado nutricional avaliados apresentaram associação com a função pulmonar. Dessa forma, a utilização dos parâmetros da BIA, como a resistência e a BIVA, como instrumento de avaliação nutricional tornam-se promissores, tendo em vista que, até o momento, são escassas as equações preditivas com base em parâmetros antropométricos ou de BIA que sejam específicas para a FC.

Portanto, faz-se necessários novos estudos a fim de consolidar a utilização dos parâmetros da BIA nessa população. Sugere-se ainda a realização de estudos longitudinais com objetivo de avaliar qual dos parâmetros melhor prediz o comprometimento da função pulmonar.



## REFERÊNCIAS

- ABBOTT, J. et al. Nutritional status, perceived body image and eating behaviours in adults with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, v. 26, p. 91–99, 2007.
- ABMAN, S.H. et al. Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. **The Journal of pediatrics**, v. 119, n. 2, p. 211-7, ago. 1991.
- ALLEN, J.R. et al. Differences in resting energy expenditure between male and female children with cystic fibrosis. **Journal of Pediatrics**, v. 142, p. 15-9, 2003.
- ANDERSON, M.P. et al. Generation of cAMP-activated chloride currents by expression of CFTR. **Science**, v. 251, n. 4994, p. 679-82, VEF 1991.
- AZCUE, M.; FRIED, M.; PENCHARZ, P.B. Use of Bioelectrical Impedance Analysis to Measure Total Body Water in Patients with Cystic Fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 16, n. 4, p.440-5, 1993.
- AZEVEDO, Z.M.A. et al. Bioelectrical impedance parameters in critically ill children: Importance of reactance and resistance. **Clinical Nutrition**, v. 32, p.824-9, 2013.
- BARBOSA-SILVA, M.C.G. et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.82, p.49–52, 2005.
- BARBOSA-SILVA, M.C.G.; BARROS, A.J.D. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 8, p. 311–7, 2005.
- BARRACLOUGH, M.; TAYLOR, C.J. Twenty-Four Hour Ambulatory Gastric and Duodenal pH Profiles in Cystic Fibrosis: Effect of Duodenal Hyperacidity on Pancreatic Enzyme Function and Fat Absorption. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 23, n. 1, p. 45-50, jul. 1996.

BARRET, P.M.; ALAGELY, A.; TOPOL, E.J. Cystic fibrosis in an era of genomically guided therapy. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 21, p. 66-71, ago. 2012.

BARROS, A.J.; HIRAKATA, V.N. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. **BMC Medical Research Methodology**, v.3, p. 21, 2003.

BAUMGARTNER, R. N.; CHUMLEA, W. C.; ROCHE, A. F. Bioelectric impedance phase angle and body composition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 48, p. 16-43, 1988.

BEAUMESNIL, M. et al. Composition corporelle des patients mucoviscidosiques – comparaison de 3 techniques de mesure: anthropométrie, absorptiométrie biphotonique et impédancemétrie. **Archives de Pédiatrie**, v. 18, p. 370-75, 2011.

BELL, S.C. et al. Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 30, p. 553-9, 2000.

BERLINSKI, A. et al. Invasive Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Failure in Children With Cystic Fibrosis: Outcome Analysis and Case-Control Study. **Pediatric Pulmonology**, v. 34, p. 297–303, 2002.

BHALLA, V.; HALLOWS, K.R. Mechanisms of ENaC Regulation and Clinical Implications. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 19, p. 1845-54, 2008.

BIANCHI, M.L. et al. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. **Journal of Bone and Mineral Research**, v.21; p.388–96, 2006.

BILTON, D. et al. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 10, n. 2, p, 79-81, 2011.

BHATT, J.M. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. **European Respiratory Review**, v. 22, n.129, p.205–16, 2013.

BOROWITZ, D. et al. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the Management of Infants with Cystic Fibrosis Transmembrane

Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome during the First Two Years of Life and Beyond. **The Journal of Pediatrics**, v. 155, n. 6, p. S106-16, 2009.

BOROWITZ, D.; BAKER, R.D.; STALLINGS, V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 35, p. 246-59, 2002.

BOROWITZ, D; CONBOY, K. Are bioelectric impedance measurements valid in patients with cystic fibrosis? **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 18, n. 4, p. 453-6, 1994.

BOSY-WESTPHAL, A.; DANIELZIK, S.; DÖRHÖFER, R.P.; LATER, W.; WIESE, S.; MÜLLER, M.J. Phase Angle From Bioelectrical Impedance Analysis: Population Reference Values by Age, Sex, and Body Mass Index. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 30, n. 4, p. 309-16, 2006.

BOUCHER, R.C. Airway Surface Dehydration in Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Therapy. **Annual Review Medicine**, v. 58, p.157–70, 2007.

BOZZETTO, S.; PICCOLI, A.; MONTINI, G. Bioelectrical impedance vector analysis to evaluate relative hydration status. **Pediatric Nephrology**, v. 25, p.329–34, 2010.

BRAY, G.A., et al. Body composition of African American and white children: a 2-year follow-up of the BAROC study. **Obesity Research**, v.9, n. 10, p. 605-21, 2001.

BRUZZESE, E. et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. **Clinical Nutrition**, v. 26, n. 3, p. 322-8, jun. 2007.

BUFFA, R. et al. Accuracy of Specific BIVA for the Assessment of Body Composition in the United States Population. **Plos One**, v. 8, n. 3, p. e58533, 2013.

BUFFA, R.; MEREU, R.M.; PUTZU, P.F.; FLORIS, G.; MARINI, E. Bioelectrical impedance vector analysis detects low body cell mass and dehydration in patients with Alzheimer's disease. **The Journal of Nutritional, Health and Aging**, v. 14, p. 823-827, 2010.

BUZZETTI, R. et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, n.4, p.229-37, 2009.

CASTILLO-MARTINEZ, L. et al. Cachexia assessed by bioimpedance vector analysis as a prognostic indicator in chronic stable heart failure patients. **Nutrition**, v. 28, p. 886–891, 2012.

CHAVES, C.R.M.C. et al. Associação entre medidas do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n.5, p. 409-14, 2009.

CHAVES, C.R.M.M.; CUNHA, A.L.P. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 30, n.1, p. 131-8, 2012.

COAKLEY, R.D. et al. Abnormal surface liquid pH regulation by cultured cystic fibrosis bronchial epithelium. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 26, p. 16083–8, 2003.

COHEN, J.R. et al. Fecal elastase: pancreatic status verification and influence on nutritional status in children with cystic fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 438-44, abr. 2005.

COHEN, T.S.; PRINCE, A. Cystic Fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. **Nature Medicine**, v. 18, n. 4, abr. 2012.

COLLIE, J.Y. et al. Sixty-five years since the New York heat wave: advances in sweat testing for cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v.49, n.2, p.106-17, 2014.

COLLINS, F.S. Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implications. **Science**, v. 256;p. 774:779, 1992.

COREY, M. et al. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 41, p. 583–91, 1988.

COURTNEY, J.M. et al. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v.42, n.6, p. 525-32, 2007.

- COX, K.L.; ISENBERG, J.N.; AMENT, M.E. Gastric acid hypersecretion in cystic fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 1, n. 4, p. 559-65, 1982.
- CULHANE, S. et al. Malnutrition in Cystic Fibrosis: A Review. **Nutrition in Clinical Practice**, v.28, n.6, p. 676-83, 2013
- DALCIN, P.deT.R.; SILVA, F.A.de.A.e. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 2, p. 107-17, 2008.
- DAVIS, P.B. Cystic Fibrosis since 1938. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 173, n. 5, p. 475-482, 2006.
- DAVIS, P.B. Evolution of therapy for cystic fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 331, p. 672-3, set. 1994.
- De BOECK, K. et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. **Thorax**, v. 61, p. 627-35, 2006.
- De PALO, T. et al. Normal Values of the Bioelectrical Impedance Vector in Childhood and Puberty. **Nutrition**, v. 16, p. 417-24, 2000.
- De ULÍBARRI PÉREZ, J.I. et al. Nutritional screening; control of clinical undernutrition with analytical parameters. **Nutrición Hospitalaria**, v. 29, n.4, p.797-811, 2014.
- DEMKO, C.A.; BYARD, P.J.; DAVIS, P.B. Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 48, n. 8, p. 1041-9, 1995.
- Di SOMMA, S et al. Consensus paper on the use of BIVA (Bioelectrical Impedance Vector Analysis) in medicine for the management of body hydration. **Emergency Care Journal**, v. 4, p 6-14, 2012.
- DONALDSON, S.H.; BOUCHER, R.C. Sodium Channels and Cystic Fibrosis. **Chest**, v. 132, p. 1631-6, 2007.
- DURIE, P.R.; PENCHARZ, P.B. A rational approach to the nutritional care of patients with cystic fibrosis. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 82, n. 16, p. 11-20, 1989.

EJLERSKOV K.T. et al. Prediction of fat-free body mass from bioelectrical impedance and anthropometry among 3-year-old children using DXA.

**Scientific Reports**, v. 4, n. 3889, p. 1-6, 2014.

ELBORN, J.S.; SHALE, D.J. Lung injury in cystic fibrosis. **Thorax**, v. 45, p. 970-3, 1990.

ENGELEN, M.P.K.J. et al. Use of body mass index percentile to identify fat-free mass depletion in children with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, v. 31, n. 6, p. 927-33, 2012.

ENRIGHT, S. et al. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**., v.6, n.6, p.384-90, 2007.

EPIFANIO, M.; SPOLIDORO, J.V N. Terapia Nutricional na Fibrose Cística. **Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**. Sociedade Brasileira de Clínica Médica Associação Brasileira de Nutrologia, 2011.

ERSKINE, J.M.; LINGARD,C.; SONTAG, M. Update on enteral nutrition support for cystic fibrosis. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 22, p. 223–232, 2007.

FARIAS, C.L.A. et al. Phase angle from BIA as a prognostic and nutritional status tool for children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. **Clinical Nutrition**, v. 2, n. 3, p. 420-5, 2013.

FARREL, P.M. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, p. 450-453, 2008.

FARRELL, P.M. et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. **The Journal of Pediatrics**, v. 153, p. S4-14, 2008.

FORTE, G.C. et al. Indicadores antropométricos e de ingestão alimentar como preditores da função pulmonar em pacientes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 4, p. 470-7, 2012.

FREIRE, I.D.; ABREU E SILVA, F.A.de; ARAUJO, M.A.de. Comparação entre provas de função pulmonar, escore de Shwachman-Kulczycki e escore de Brasfield em pacientes com fibrose cística. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 34, n. 5, p. 280-287, 2008.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscles areas for assessment of nutritional status. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, p. 2540-5, 1981.

FRIZZELL, R.A.; HANRAHAN, J.W. Physiology of Epithelial Chloride and Fluid Secretion. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 6, p. 1-19, 2012.

GAFFIN, J.M. Clinically Useful Spirometry in Preschool-Aged Children: Evaluation of the 2007 American Thoracic Society Guidelines. **The Journal of Asthma**, v. 47, n. 7, p.762–7, 2010.

GASPAR, M.C.A. et al. Resultado de intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, 2002.

GASTELURRUTIA, P. et al. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in stable and non-stable heart failure patients: a pilot study. **International Journal of Cardiology**, v. 146, p. 262-4, 2011.

GEBOREK, A.; HJELTE, L. Association between genotype and pulmonary phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 10, p. 187-92, 2011.

GELFOND, D.; BOROWITZ, D. Gastrointestinal Complications of Cystic Fibrosis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 4, p. 333-42, 2013.

GIBSON, L.E.; COOKE, R.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. **Pediatrics**, v. 23, n. 3, p. 545-9, mar. 1959.

GIBSON, R.L.; BURNS, J.L.; RAMSEY, B.W. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis – State of the Art. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 168, 2003.

GILLIGAN, P.H.; KISKA, D.L.; APPLEMAN, M.D. Cumitech 43 **Cystic Fibrosis Microbiology**. Coordinating edition of ASM Press Washington, D.C, 2006, 72p.

GOSS, C.H.; BURNS, J.L. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: epidemiology and pathogenesis. **Thorax**, v. 62, p. 360–67, 2007.

- GOZDZIK, J. et al. Relationship Between Nutritional Status And Pulmonary Function In Adult Cystic Fibrosis Patients. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 59, n. 6, p. 243-60, 2008.
- GROENEWEG M. et al.. Assessment of nutritional status in children with cystic fibrosis: conventional anthropometry and bioelectrical impedance analysis. A cross-sectional study in Dutch patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 1, n. 5, p.276-80, 2002.
- GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. 1° **Registro Brasileiro de Fibrose Cística: 1° relatório anual**, 2009.
- GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. **Registro Brasileiro de Fibrose Cística: relatório anual**, 2010.
- GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. **Registro Brasileiro de Fibrose Cística: relatório anual**, 2011.
- GUIDA, B. et al. Body mass index and bioelectrical vector distribution in 8-year-old children. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 18, 133-141, 2008.
- GUPTA, D. et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. **BioMed Central Cancer**, v. 9, n. 37, n. 1-6, 2009.
- GURNEY, J.M. The arm circumference as a public health index of protein-calorie malnutrition of early childhood. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 15, n. 4, p. 253-60, 1969.
- HAACK, A.; NOVAES, M.R.G. Multidisciplinary care in cystic fibrosis; a clinical-nutrition review. **Nutrición Hospitalaria**, v. 27, n. 2, p. 362-71, 2012.
- HAAS, V. et al. Bioimpedance and Bioimpedance Vector Analysis in patients with Anorexia Nervosa. **European Eating Disorders Review**, v. 20, p. 400-5, 2012.
- HAMMERSCHLAG, M.R. et al. Bacteriology of sputum in cystic fibrosis: evaluation of dithiothreitol as a mucolytic agent. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 11, n. 6, p. 552-557, jun. 1980.
- HAMOSH, A.; COREY, M. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 18, p. 1308-13, out 1993.



HEYMSFIELD, S.B. et al. Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. **American Journal for Clinical Nutrition**, v.64, p.478S-84S.

HIRCHE, T.O. et al. Statistical limitations of percent ideal body weight as measure for nutritional failure in patients with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, p. 238–44, 2009.

HOIBY, N.; CIOFU, O.; BJARNSHOLT, T. Pseudomonas aeruginosa biofilms in cystic fibrosis. **Future microbiology**, v. 5, n. 11, p. 1663-74, nov. 2010.

HOLLANDER, F.M. et al. Assessment of Nutritional Status in Adult Patients with Cystic Fibrosis: Whole-Body Bioimpedance vs Body Mass Index, Skinfolds, and Leg-to-Leg Bioimpedance. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 105, p. 549-55, 2005.

IONESCU, A.A. et al. Bone Density, Body Composition, and Inflammatory Status in Cystic Fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, p. 789–94, 2000.

IONESCU, A.A. et al. Pulmonary Function, Body Composition, and Protein Catabolism in Adults with Cystic Fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 165, p. 495–500, 2002.

JAFFRIN, M.Y. Body Composition determination by bioimpedance: an update. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v.12, n.5, p.486-6, 2009.

JAT, K.R Spirometry in children. **Primary Care Respiratory Journal**, v. 22, n. 2, p. 221-9, 2013.

JONES, A.M. et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with transmissible Pseudomonas aeruginosa. **The European Respiratory Journal**, v. 22, n. 3, p. 503-6, 2003.

JONES, J.M. The methodology of nutritional screening and assessment tools. **Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association**, v.15, n.1, p.59-71, 2002.

KALIVIANAKIS, M. et al. Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, p. 127-34, 1999.

KALNINS, D.; WILSCHANSKI, M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. **Drug Design, Development and Therapy**, v.6, p. 151-61, 2012.

KEREM, B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. **Science**, v. 245, p. 1073-1080, 1989.

KEREM, E. et al. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. **The Journal of Pediatrics**, v. 116, n. 5, p. 714-9, maio 1990.

KEREM, E. et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 4, p.7-26, 2005.

KING, S. et al. Body composition assessment in adults with cystic fibrosis: comparison of dual-energy X-ray absorptiometry with skinfolds and bioelectrical impedance analysis. **Nutrition**, v. 21, p.1087-94, 2005.

KINNMAN, N. et al. Expression of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator in Liver Tissue from Patients With Cystic Fibrosis. **Hepatology**, v. 32, n. 2, p. 334-40, 2000.

KNOWLES, M.R. et al. Ion Composition of Airway Surface Liquid of Patients with Cystic Fibrosis as Compared with Normal and Disease-control Subjects. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 10, p. 2588-95, nov. 1997.

KONSTAN, M.W.; BERGER, M. Current Understanding of the Inflammatory Process in Cystic Fibrosis: Onset and Etiology. **Pediatric Pulmonology**, v. 24, p. 137-142, 1997.

KRAEMER, R. et al. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. **Acta paediatrica scandinavica**, v. 67, p. 33-7, 1978.

KREINDLER, J.L. Cystic Fibrosis: Exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 125, p. 219-2, 2010.

KREMER, T.M. et al. Intensive Care Management of the Patient With Cystic Fibrosis. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 23, n. 3, p. 159-77, 2008.

KUHN, R.J. et al. CREON (Pancrelipase Delayed-Release Capsules) for the Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency. **Advances in Therapy**, v. 27, n. 12, p. 895-916, 2010.

KUSHNER R.F. et al. Is the impedance index (ht<sup>2</sup>/R) significant in predicting total body water? **American Journal for Clinical Nutrition**, v.56, p.835,9, 1992.

KYLE, U.G.; et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. **Clinical Nutrition**, v. 23, n. 6, p. 1430-1430, 2004.

L'ABE 'E, C. et al. The bioelectrical impedance vector migration in healthy infants. **Clinical Nutrition**, v. 29, p. 222-6, 2010.

LAI, H.C. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, p. 531–38, 1999.

LAI, H.J. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 12, p. 422–27, 2006.

LEDSON, M.J.; TRAN, J.; WALSHAW, M. J. Prevalence and mechanisms of gastro-oesophageal reflux in adult cystic fibrosis patients. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 91, n.1. p. 7-9, 1998.

LEVY, H. et al. Predictors of Mucoïd Pseudomonas Colonization in Cystic Fibrosis Patients. **Pediatric Pulmonology**, v. 43, p. 463–71, 2008.

LEVY, M.L. et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. **Primary Care Respiratory Journal**, v. 18, n.3, p. 130-7, 2009.

LIN, S.P. et al. Characterization of Pulmonary Function Impairments in Patients With Mucopolysaccharidoses—Changes With Age and Treatment. **Pediatric Pulmonology**, v.49, n. 3, p. 277-84, 2013.

LLAMES, L. et al. Valores del ángulo de fase por bioimpedancia eléctrica; estado nutricional y valor pronóstico. **Nutrición Hospitalaria**, v. 28, n. 2, p. 286-95, 2013.

LOHAMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. **Anthropometric Standardization Reference Manual**. Abridged, 1988.

LUBAMBA, B. et al. Cystic fibrosis: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. **Clinical Biochemistry**, v. 45, n.15, p. 1132-44, 2012.

LUCIDI, V. et al. Growth assessment of paediatric patients with CF comparing different auxologic indicators: A multicentre Italian study. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 49, n. 3, p. 335-42, 2009.

LYCZAK, B.J. et al. Lung Infections Associated with Cystic Fibrosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 15, n. 2, p. 194-222, abr. 2002.

MacDONALD, A. Nutritional management of cystic fibrosis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 74, p. 81-7, 1996.

MAIOLO, C.; MOHAMED, E.I.; CARBONELLI, M.G. Body composition and respiratory function. **Acta diabetologica**, v.40, suplemento 1S, p. 32-8, 2003.

MAŁECKA-MASSALSKA.T. et al. Bioimpedance vector pattern in women with breast cancer detected by bioelectric impedance vector analysis. Preliminary observations. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v.19, n.4, p. 697-700, 2012.

MARGUTTI, A.V.B. et al. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in stable preterm newborns. **Jornal de Pediatria**, v.88, n. 3, p.253-8. 2012.

MARINI, E. et al. The potential of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of sarcopenia and sarcopenic obesity. **Clinical Interventions in Aging**, v. 7, p. 585–591, 2012.

MARINO, C.R. et al. Localization of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator in Pancreas. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 88, p. 712-6, ago. 1991.

MATEL, J.L.; MILLA, C.E. Nutrition in Cystic Fibrosis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 30, n. 5, p. 579-86, 2009.

MATSUI, H. et al. Coordinated Clearance of Periciliary Liquid and Mucus from Airway Surfaces. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 102, n. 6, p. 1125-31, 1998.

McDONALD, C.M. Validation of a Nutrition Risk Screening Tool for Children and Adolescents with Cystic Fibrosis Ages 2-20years. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 46, n. 4, p. 438-46, 2008.

MICHEL, S.H. et al. Nutrition management of pediatric patients who have cystic fibrosis. **Pediatric Clinics of North America**, v.56, n.5, p. 1123-41, 2009.

MILLER, M.R. et al. Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, p. 319-38, 2005.

MORRAL, N. et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation ( $\Delta F508$ ) in European populations. **Nature Genetics**, v. 7, p. 169-175, 1994.

MORRIS, N.M.; UDRY, J.R. Validation of a self-administered instrument to assess stage of adolescent development. **Journal of Youth and Adolescence**, v. 9, n.3, p.271-80, 1980.

MURAMATU, L.M.; STIRBULOV, R.; FORTE, W.C.N. Características funcionais pulmonares e uso de broncodilatador em pacientes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 39, n. 1, p. 48-55, 2013.

NAGANO, M.; SUITA,S.; FUKUOKA,T.Y. The Validity of Bioelectrical Impedance Phase Angle for Nutritional Assessment in Children. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 35, n.:7, p. 1035-1039, 2000.

NAKAJIMA, K. et al. Pancrelipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. **Core Evidence**, v. 7, p. 77-9, 2012.

NICK, J.A. et al. Effects of gender and age at diagnosis on disease progression in long-term survivors of cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 182, n. 5, p. 614-26, 2010.

NORMAN, K. et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis e Clinical relevance and applicability of impedance parameters. **Clinical Nutrition**, v. 31, p. 854-61, 2012.

NORMAN, K. et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. **Clinical Nutrition**, v. 28 p.78–82, 2009.

O’SULLIVAN, B.P.; FREEDMAN, S.D. Cystic Fibrosis. **The Lancet**, v. 373, p. 1891-904, 2009.

OLIVEIRA, C.M.C. et al. The Phase Angle and Mass Body Cell as Markers of Nutritional Status in Hemodialysis Patients. **Journal of Renal Nutrition**, v. 20, n. 5, p. 314–20, 2010.

OLIVEIRA, G. et al. Fat-Free Mass Depletion and Inflammation in Patients with Bronchiectasis. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 112, p. 1999-2006, 2012.

OPIPARI-ARRIGAN, L. et al. Mealtime Problems Predict Outcome in Clinical Trial to Improve Nutrition in Children With CF. **Pediatric Pulmonology**, v. 45, p. 78–82, 2010.

PAIVA, S.I. et al. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multidisciplinary Association of Supportive Care in Cancer**, v. 19, n. 2, p.187-92, 2010.

PANAGOPOULOU, P. et al. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. **Pediatrics International**, v. 56, p. 89-94, 2014.

PAUWELS, A. et al. Mechanisms of Increased Gastroesophageal Reflux in Patients With Cystic Fibrosis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 107, p. 1346–53, 2012.

PENCHARZ, P.B.; DURIE, P.R. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. **Clinical Nutrition**, v. 19, n. 6, p. 387-94, 2000.

PEREIRA C.A.deC. Espirometria. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, n. 3, 2002.

PERETTI, N. et al. Abnormal intracellular lipid processing contributes to fat malabsorption in cystic fibrosis patients. **American Journal of**

**Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 290, p. G609-G615, 2006.

PICCOLI A. et al. Reference values of the bioelectrical impedance vector in neonates in the first week after birth. **Nutrition**, v. 18, n.5, p. 383-7, 2002.

PICCOLI, A. et al. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXC graph. **Kidney International**, v.46, p. 534-9, 1994.

PICCOLI, A. Patterns of Bioelectrical Impedance Vector Analysis: Learning From Electrocardiography and Forgetting Electric Circuit Models. **Nutrition**, v.18, p.520-521, 2002.

PICCOLI, A. et al. A Combined evaluation of nutrition and hydration in dialysis patients with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). **Clinical Nutrition**; v. 33, n. 4, p. 673-7, 2013.

PICCOLI, A.; PASTORI, G. **BIVA software**. Dipartimento f Medical and Surgical Sciences, University of Padova, Padova, Italy, 2002.

PICCOLI, A.; PILLON, L.; DUMLER, F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. **Nutrition**, v.18, p.153-167, 2002.

PITTMAN, J.E. et al. Age of *Pseudomonas aeruginosa* Acquisition and Subsequent Severity of Cystic Fibrosis Lung Disease. **Pediatric Pulmonology**, v. 46, p. 497–504, 2011.

POHL, J. Nutrition in Cystic Fibrosis. **Practical Gastroenterology**, p. 20 – 27, mar. 2010.

PUIMAN, P.J. et al. Total body water in children with cystic fibrosis using bioelectrical impedance. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 3, p. 243-7, 2004.

QUINTON, P.M. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. **The Lancet**, v. 372, n. 9636, p. 415-17, 2008.

QUINTON, P.M.; BIJMAN, J. Higher bioelectric potentials due decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 308, p.1185-9, 1983.

RAMSEY, B.W. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 3, p. 179-188, 1996.

RANGANATHAN, S.C. et al. Evolution of pulmonary inflammation and nutritional status in infants and young children with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 66, p. 408-13, 2011.

RASKIN, S. et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, p. 15–22, 2008.

RATJEN, F.; DÖRING, G. Cystic Fibrosis. **The Lancet**, v. 361, n.9358, p.681-9, 2003.

REIX, P.; BELLON, G.; BRAILLON, P. Bone mineral and body composition alterations in paediatric cystic fibrosis patients. **Pediatric Radiology**, v. 40, n. 3, p. 301-8, 2010.

RIBEIRO, J.D.R.; RIBEIRO, M.A.G.deO.; RIBEIRO, A.F. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 2, 2002.

RICHARDS, M.L. et al. Assessment of bioelectrical impedance analysis for the prediction of total body water in cystic fibrosis. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v.12, n.2, p. 161-5, 2003.

RIORDAN, J.R. et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and Characterization of Complementary DNA. **Science**, v. 245, p. 1066-1073, 1989.

ROMMENS, J.M. et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Chromosome Walking and Jumping. **Science**, v. 245, p. 1059:1065, 1989.

ROSENFELD et al. Early Pulmonary Infection, Inflammation, and Clinical Outcomes in Infants With Cystic Fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 32, p. 356-66, 2001.

SALVATORE, D. et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries.Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 10, p.71-85, 2011.



SANT'AGNASE, P.A.Di et al. Abdominal electrolyte Composition of the Sweat in Cystic Fibrosis of the Pancreas. **Pediatrics**, v. 12, n. 5, p. 549-563, nov 1953.

SARLES, J. Atteinte digestive (pancréatique et intestinale) de la mucoviscidose: approche physiopathologique. **Archives de Pédiatrie**, v. 19, p. S20-S22, 2012.

SAYER, R. et al. Preventing hyponatraemic dehydration in cystic fibrosis: a cautionary note to take coconut water with a pinch of salt. **Archives of Disease in Childhood**, v.99, p.90, 2014.

SCHIFFERLI, I.; CARRASCO, F.; INOSTROZA, J. Formulación de una ecuación para predecir la masa grasa corporal a partir de bioimpedanciometría en adultos en un amplio rango de edad e índice de masa corporal. **Revista Medica de Chile**, v. 139, p.1534-43, 2011.

SCHÖNI., M.H.; CASAULTA-AEBISCHER, C. Nutrition and lung function in cystic fibrosis patients: review. **Clinical Nutrition**, v. 19, n.2, p. 79-85, 2000.

SHARMA, R. et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 56, n. 10, p.746-50, out. 2001.

SHEIKH, S. et al. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. **Frontiers in Pediatric**, v.15, n. 2, p. 33, 2014.

SHEPPARD, D.N.; WELSH, M.J. Structure and Function of the CFTR Chloride Channel. **Physiological Reviews**, v. 79, n 1, jan. 1999.

SHWACHMAN, H.; KULCZYCKI, L.L. Long-term Study of One Hundred Five Patients with Cystic Fibrosis. **A.M.A. Journal of Diseases of Children**, v. 96, n. 1, p. 6-15, 1958.

SIH, T. et al. Cystic Fibrosis: Brazilian ENT Experience. **International Journal of Otolaryngology**, v. 2012, p. 1-7, 2012.

SIMON, M.I.S.S.; DREHMER, M.; MENNA –BARRETO, S.S. Associação entre o estado nutricional e a ingestão dietética em pacientes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 10, p. 966-72, 2009.

SIMON, M.I.S.S. et al. Association of nutritional status, plasma, albumin levels and pulmonary function in cystic fibrosis. **Nutrición Hospitalaria**, v. 26, n.6, p. 1322-7, 2011.

SINAASPPPEL, M. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 1, n. 2, p. 51-75, 2002.

SINAASPPPEL, M. Relationship between intestinal function and chloride secretion in patients with cystic fibrosis. **The Netherlands Journal of Medicine**, v. 41, n. 3-4, p. 110-4, 1992.

STAAB D. Cystic fibrosis: therapeutic challenge in cystic fibrosis in children. **European Journal of Endocrinology**, v. 151, n. 1, ago. 2004.

STALLINGS, V.A. et al. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, n. 5, p. 832-839, 2008.

STAPLETON, D. et al. Height and Weight Fail to Detect Early Signs of Malnutrition in Children With Cystic Fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 33, p. 319-25, 2001.

STARNER, T.D.; McCRAY JR, P.B. Pathogenesis of Early Lung Disease in Cystic Fibrosis: A Window of Opportunity To Eradicate Bacteria. **Annals of Internal Medicine**, v. 143, p. 816-22, 2005.

STEINKAMP, G. et al. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. **Thorax**, v.57, p. 596-01, 2002.

STETTLER N.S. et al. Prospective evaluation of growth, nutritional status, and body composition in children with cystic fibrosis. **American Journal for Clinical Nutrition**, v. 72, n.2, p. 407-413, 2000.

STOCKS, J.; THIA, L.P.; SONNAPPA, S. Evaluation and use of childhood lung function tests in cystic fibrosis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 18, n. 6, 2012.

STOLLAR, F. et al. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. **Clinics**, v. 66, n. 6, p. 979-83, 2011.

STUTTS, M.J.; ROSSIER, B.C.; BOUCHER R.C. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Inverts Protein Kinase A-mediated Regulation of Epithelial Sodium Channel Single Channel

Kinetics. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 22, p. 14037-40, 1997.

TANABE, R.F. et al. Distribution of bioelectrical impedance vector values in multi-ethnic infants and pre-school children. **Clinical Nutrition**, v. 31, p. 144-8, 2012.

TANNER, J. M. **Growth and endocrinology of the adolescent**. In Gardner, L. J. *Endocrine and Diseases of Childhood*. 2a ed. Saunders: Philadelphia, 1975. p. 4-64.

TARDELLI, A.C.S. et al. Comparison of Diagnostic Methods for Pancreatic Insufficiency in Infants With Cystic Fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 56, n. 2, p. 178–181, 2013.

TAYLOR, C. et al. **Nutritional Management of Cystic Fibrosis**. UK Cystic Fibrosis Trust Nutrition Working Group. Cystic Fibrosis Trust, 2002.

TAYLOR, C. J. et al. Gastric emptying and intestinal transit of pancreatic enzyme supplements in cystic fibrosis. **Archives of Disease in Childhood**, v. 80, p.149–52, 1999

THELIN, W.R.; BOUCHER, R.C. The epithelium as a target for therapy in cystic fibrosis. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 2007, p. 290–95, maio 2007.

THURSFIELD, R.M.; DAVIES, J.C. Cystic Fibrosis: therapies targeting specific gene defects. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 13, p. 215-9, 2012.

TIERNEY, S. Body image and cystic fibrosis: A critical review. **Body Image**, v. 9, p. 12-9, 2012.

TOSO, S. et al. Bioimpedance Vector Pattern in Cancer Patients without Disease Versus Locally Advanced or Disseminated Disease. **Nutrition**, v. 19, p.510–514, 2003.

VAN DER DOEF, H.P.J. et al. Intestinal Obstruction Syndromes in Cystic Fibrosis: Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome, and Constipation. **Current Gastroenterology Reports**, v. 13, p. 265-70, 2011.

VIENI, G. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 382-5, 2013.

VIJVER, E.V.de. et al. Treatment of Infants and Toddlers With Cystic Fibrosis-related Pancreatic Insufficiency and Fat Malabsorption With Pancrelipase MT. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 53, n. 1, p. 61-64, 2011.

VILOZNI, D. et al. Spirometry in Early Childhood in Cystic Fibrosis Patients. **CHEST**, v. 131, p. 356-61, 2007.

WAGNER, M.H. et al. Comparison of Steatocrit and Fat Absorption in Persons With Cystic Fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 35, n. 2, p. 202-5, ago. 2002.

WALKOWIAK, J. et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 199-201, 2005.

WAUGH, N. et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. **Health Technology Assessment**, v. 16, n. 24, 2012.

WEILER, C.A.; DRUMM, M.L. Genetic influences on cystic fibrosis lung disease severity. **Frontiers in pharmacologic**, v. 4, n. 40, p. 1-19, 2013.

WEISS, B. et al. Probiotic supplementation affects pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. **Pediatric Pulmonology**, v. 45, n. 6, p. 536-40, jun. 2010.

WESTSTRATE, J.A.; DEURENBERG, P. Body composition in children: proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 50, n. 5, p. 1104-15, nov 1989.

WIEDEMANN, B. et al. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, p. 759-68, 2007.

WOESTENENK, J.W. et al. The relationship between body growth and pulmonary function in children with cystic fibrosis. **Acta Paediatrica**, v.103, n.2, p. 162-7, 2014.

WOESTENENK, J.W. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: A systematic review. **Journal of Cystic Fibrosis**, (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.11.005>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. WHO technical report series, 854. Geneva: WHO, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multicentre Growth Reference Study Group. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull. World Health Organ.** v. 85, p. 660-67; 2007

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis**. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS, Genoa, Italy, 19 June 2002.

YEN, E.H.; QUINTON, H.; BOROWITZ, D. Better Nutritional Status in Early Childhood Is Associated with Improved Clinical Outcomes and Survival in Patients with Cystic Fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 162, p. 530-5, 2013.

YI-MENG, Y.; TIE-YING, S.; XIN-MIN, L. YANG. The role of serum leptin and tumor necrosis factor- $\alpha$  in malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients. **Chinese Medical Journal**, v. 119, n. 8, p. 628-33, 2006.

ZEMEL, B.S. et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: Analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. **Journal of Pediatrics**, v. 137, p. 374-80, 2000.

ZENTLER-MUNRO, P.L. et al. Effect of cimetidine on enzyme inactivation, bile acid precipitation, and lipid solubilisation in pancreatic steatorrhoea due to cystic fibrosis. **Gut**, v. 26, p. 892-901, 1985.

ZHANHAI, L. et al. Longitudinal Development of Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* Infection and Lung Disease Progression in Children With Cystic Fibrosis. **The Journal of the American Medical Association**, v. 293, n. 5, p. 581-88, 2005.

ZIAI, S. et al. Agreement of bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for body composition evaluation in adults with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, 2014. doi: 10.1016/j.jcf.2014.01.006.

ZIEGLER, B. et al. Padrões ventilatórios na espirometria em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 9, p. 854-9, 2009.

ZIELENSKI, J. et al. Genomic DNA Sequence of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gene. **Genomics**, v. 10, p. 214-228, 1991.

## ANEXO A - Triagem Nutricional

### Velocidade de ganho de peso

Peso atual: \_\_\_\_\_ kg Peso prévio: \_\_\_\_\_ kg Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ganho de peso: \_\_\_\_\_ g Intervalo de tempo: \_\_\_\_\_ dias

Ganho diário de peso \_\_\_\_\_ g/dia

Ganho de peso mínimo aceitável \_\_\_\_\_ g/dia

Pontuação: \_\_\_\_\_ pontos

### Velocidade de ganho de altura

Idade acima de 10 anos ( ) sim ( ) não Escala de Tanner ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( ) V

Altura atual: \_\_\_\_\_ cm Altura prévia: \_\_\_\_\_ cm

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ganho de altura: \_\_\_\_\_ cm Intervalo de tempo: \_\_\_\_\_ anos

Ganho anual de altura \_\_\_\_\_ cm/ano

Ganho de altura mínimo aceitável \_\_\_\_\_ cm/anos

Pontuação: \_\_\_\_\_ pontos

### Percentil de IMC

Percentil de IMC (CDC 2000): \_\_\_\_\_

Pontuação: \_\_\_\_\_ pontos

Escore da Triagem Nutricional			
	0 pontos	1 ponto	2 pontos
Percentil de IMC	$\geq$ P50	$<$ P50 e $\geq$ P10	$<$ P10
Ganho de peso diário	$\geq$ mínimo	$>$ 0 e $<$ mínimo	Perda de peso ou não ganho
Ganho anual de altura	$\geq$ mínimo	$>$ 0 e $<$ mínimo	não ganho
Categorias da Triagem Nutricional			
Pontos da Triagem Nutricional	0 - 1	2 - 3	$\geq$ 4
Categorias	Baixo risco	Moderado Risco	Alto risco

Fonte: Adaptado de McDonald (2007)

Tabela 1 – Taxa minimamente aceitável de ganho de peso diário (g/dia) e altura anual (cm/ano), de acordo com sexo e idade

Idade (anos)	IMC > P50				IMC < P50			
	Ganho diário de peso (g/dia)		Ganho anual de altura (cm/ano)		Ganho diário de peso (g/dia)		Ganho anual de altura (cm/ano)	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
5 - 5,99	3	2	5	5	7	6	7	7
6 - 6,99	3	2	5	5	7	7	6	6
7 - 7,99	3	3	4	4	8	7	6	6
8 - 8,99	3	3	4	4	8	8	6	6
9 - 9,99	2	3	4	4	9	8	5	6
10 - 10,99	3	3	4	4	9	11	5	6
11 - 11,99	3	4	4	4	11	14	5	7
12 - 12,99	4	1	4	3	15	14	6	6
13 - 13,99	4	< 1	4	1	18	11	8	3
14 - 14,99	4	< 1	3	<1	19	7	7	2

Fonte: Adaptado de McDonald (2008)



## ANEXO B – Escore de Schwachman-Kulczycki

Tabela 1 – Sistema de Avaliação Clínica de Pacientes com Fibrose Cística

Classificação	Pontos	Atividades gerais	Exame físico	Nutrição	Achados de Raio-X
Excelente (86-100)	25	Atividade normal: jogar futebol, atividades escolares, etc	Normal: sem tosse; pulso e respiração normais; boa postura	Peso e Altura acima do percentil 25; fezes bem formadas; boa massa muscular e bom tônus	Pulmões limpos
Bom (71-85)	20	Falta de resistência e cansaço no final do dia; a frequência escolar boa	Pulso e respiração de repouso normais; raramente apresenta tosse ou irritação na garganta; pulmões limpos	Peso e altura próximo de percentil 15 e 20; fezes levemente formadas; pouca massa muscular e tônus	Enfisema em estagio inicial; mínima alteração
Leve (56-70)	15	Descansa ao longo do dia; cansa-se facilmente; baixa frequência escolar	Tosse ocasional; respiração levemente alterada; leve enfisema; sons ásperos de respiração	Peso e altura abaixo 3; fezes usualmente anormais; distensão abdominal leve; pouca massa muscular e redução do tônus	Enfisema moderado, atelectasias; aumentos de alterações broncoalveolares
Moderada (41-55)	10	Aula particular em casa; dispnéia após pequenos percursos	Tosse frequente; normalmente produtiva; deformidade de tórax; moderado enfisema pulmonar	Peso e altura abaixo 3; fezes anormais, com presença de gordura; distensão abdominal leve a moderada; pouca massa muscular reduzida e flácida	Enfisema moderado; com atelectasias espalhadas; com áreas de infecção
Grave ( $\leq 40$ )	5	Ortopnéia; acamado	Tosse grave; taquipnéia e taquicardia	Desnutrição; prolapso retal; distensão abdominal; evacuações frequentes	Extensiva obstrução pulmonar; atelectasias lobares; áreas de infecção

Fonte: Adaptado de Shwachman e Kulczycki (1958)



## ANEXO C – Aprovação do comitê de ética em pesquisa

HOSPITAL INFANTIL JOANA  
DE GUSMÃO/ SES -SC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Relação entre Marcadores do Estado Nutricional, Resposta Inflamatória e Função Pulmonar em Crianças e Adolescentes com Fibrose Cística

**Pesquisador:** Yara Maria Franco Moreno

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 15107613.2.0000.0121

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA E INOVAÇÃO DO ESTADO DE SANTA CATARINA

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 297.177

**Data da Relatoria:** 06/06/2013

#### Apresentação do Projeto:

O presente estudo objetiva avaliar a relação entre marcadores nutricionais, resposta inflamatória e função pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística. Quanto a metodologia, será um estudo transversal, com tempo de coleta de 12 meses. A amostra será constituída por crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idade entre 5 anos e 14 anos e 11 meses, com diagnóstico de FC em seguimento clínico no Ambulatório de FC do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), Florianópolis, SC. Como grupo de comparação, serão selecionadas crianças e adolescentes atendidos no ambulatório de puericultura. Para avaliação de estado nutricional serão coletados dados antropométricos, subjetivos e laboratoriais. A análise da resposta inflamatória será realizada por meio da análise dos seguintes marcadores: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ . Para a análise das correlações serão utilizadas as correlações de Pearson ou Spearman e qui-quadrado, e para diferenças entre os grupos controle e estudo será utilizado teste-t ou Mann-Whitney. Para todos os testes, será adotado o nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ). Os dados coletados ficarão sob guarda e responsabilidade dos pesquisadores e esses manterão sigilo quanto aos dados pessoais dos sujeitos de pesquisa.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral: Avaliar a relação entre marcadores nutricionais, resposta inflamatória e função

Endereço: Rua Barbosa, nº 152

Bairro: Agronômica

CEP: 88.025-301

UF: SC Município:

Telefone: (483)251-9092

Fax: (483)251-9092

E-mail: cep@ijg@saude.sc.gov.br

Continuação do Parecer: 297.177

pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística.

Objetivos Específicos: Avaliar:

- O estado nutricional por meio de técnica de rastreamento, antropometria e bioimpedância elétrica;
- A função pulmonar por meio de espirometria;
- A gravidade da doença por meio de Escore de Schwachman-Kulczycki;
- O estado inflamatório através da dosagem de citocinas do padrão de polarização Th1, Th2 e Th17.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A pesquisa não implicará em riscos físicos adicionais aos participantes.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estado nutricional é um dos grandes problemas no ciclo vicioso de inflamação crônica e destruição pulmonar e seu impacto sobre o resultado da função pulmonar foi demonstrado pela literatura (STAAB, 2004). Assim, o entendimento deste ciclo vicioso entre inflamação sistêmica, estado nutricional e função pulmonar, assim como, quais marcadores inflamatórios são mais sensíveis e específicos para o diagnóstico precoce da inflamação sistêmica, pode auxiliar no tratamento e melhora de pacientes com fibrose cística.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos, inclusive o TCLE são apresentados de forma adequada.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há impedimento ético para a aprovação deste projeto de pesquisa.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Endereço: Rua Barbosa, nº 152	CEP: 88.025-301
Bairro: Agrônoma	
UF: SC	Município:
Telefone: (483)251-9092	Fax: (483)251-9092 E-mail: cephig@saude.sc.gov.br

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### *Senhores Pais e/ou Responsáveis:*

***Por Favor, leiam atentamente as instruções abaixo antes de decidir com seu (sua) filho (a) se ele (a) deseja participar do estudo e se o Senhor (a) concorda com que ele (a) participe do presente estudo. Se possível, discuta esse assunto com seu (sua) filho (a) para que seja uma decisão em conjunto.***

Declaro, por livre e espontânea vontade, que permito a participação de, \_\_\_\_\_, com idade de \_\_\_\_ anos que se encontra sob responsabilidade de \_\_\_\_\_, com idade de \_\_\_\_ anos, com o RG de n°. \_\_\_\_\_, residente na Rua \_\_\_\_\_, cujo grau de parentesco é \_\_\_\_\_, na pesquisa intitulada “Relação entre marcadores do estado nutricional, resposta inflamatória e função pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística”, projeto desenvolvido pela aluna do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFSC Daniela Barbieri Hauschild e coordenado pela Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Yara Maria Franco Moreno.

1. O objetivo deste estudo é avaliar a relação entre marcadores nutricionais, da resposta inflamatória e caracterização clínica e estado nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística.

2. Caso aceite participar, o(a) seu (sua) filho (a) será avaliado após a assinatura. Na avaliação que acontecerá no HIJG o(a) seu (sua) filho (a) será pesado e será medida a sua altura, circunferência do braço e dobras cutâneas; e será realizada avaliação por bioimpedância elétrica. A bioimpedância elétrica é um exame rápido e indolor em que serão conectados eletrodos na sua mão e pé. Eletrodos são pequenos adesivos em que serão conectados os cabos que ligam ao aparelho de bioimpedância. A bioimpedância serve para verificar percentual de gordura e músculo. No Laboratório de Análises Clínicas será coletada uma amostra de sangue (10 mL) para avaliação bioquímica laboratorial e dos marcadores inflamatórios, os quais sinalizam a presença de alguma inflamação no organismo. Fui esclarecido de que os riscos e desconfortos relacionados à pesquisa são os seguintes. Durante as avaliações o(a) seu (sua) filho (a) poderá sentir-se cansado ou chateado com as perguntas e avaliações, porém se necessitar de uma pausa ou interrupção o(a) seu (sua) filho (a) tem toda a liberdade para fazê-la. E, durante a coleta de sangue ele pode se sentir desconfortável, e terá toda a liberdade para interromper o procedimento. O (a) senhor(a) não terá nenhum gasto com a pesquisa. O (a) senhor (a) não receberá nada financeiramente por estar fazendo parte da pesquisa. Espera-se que a pesquisa possa contribuir para a elaboração de um protocolo de avaliação nutricional que seja específico para crianças e adolescentes com fibrose cística.

3. Eu autorizo os pesquisadores desta pesquisa a utilizar fotos e imagens das avaliações, desde que em nenhum momento apareça a imagem de forma que a criança possa ser identificada. Fui esclarecido também de que estas imagens serão utilizadas somente para esta pesquisa e serão guardadas em local seguro, sob a responsabilidade do pesquisador, durante cinco anos e que, somente as

pessoas envolvidas diretamente com a pesquisa terão acesso a elas.

4. O Hospital Infantil Joana de Gusmão também está interessado no presente estudo e já deu a permissão por escrito para que esta pesquisa seja realizada. Porém minha participação e de meu filho (a), ou não no estudo não implicará em nenhum benefício ou restrição de qualquer ordem para meu (sua) filho (a) ou para mim.

5. Eu também sou livre para não participar desta pesquisa se não quiser. Isto não implicará em quaisquer prejuízos pessoais ou no atendimento de meu filho (a). Além disto, estou ciente de que em qualquer momento, ou por qualquer motivo, eu ou minha família podemos desistir de participar da pesquisa.

6. Estou ciente de que o meu nome e o do meu filho não serão divulgados e que somente as pessoas diretamente relacionadas à pesquisa terão acesso aos dados e que todas as informações serão mantidas em segredo e somente serão utilizados para este estudo.

Se eu tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa, eu posso entrar em contato com a nutricionista Daniela Barbieri Hauschild pelo telefone (48) 9103- 3533 ou e-mail: [danielahauschild@yahoo.com.br](mailto:danielahauschild@yahoo.com.br) e com a Prof<sup>a</sup> Yara Maria Franco Moreno pelo telefone: (48) 9910- 4664 ou e-mail: [yaramoreno@ccs.ufsc.br](mailto:yaramoreno@ccs.ufsc.br).

8. Eu concordo em participar deste estudo.

Nome e assinatura de participante maior de 14 anos:

Nome e assinatura do responsável legal pela criança: \_\_\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_

Florianópolis, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Joana de Gusmão: 48-3251-9000.

Comitê de ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina: (48) 3721-9206

cep.propesq@contato.ufsc.br

**APÊNDICE B- Protocolo de pesquisa**

Data de entrevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO**

N° de prontuário: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: ( ) feminino ( ) masculino

Raça: ( ) branco ( ) pardo ( ) negro ( ) amarelo

**ESTADO CLÍNICO**

Resultado do teste do suor: \_\_\_mmol/L de cloreto Data do exame: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Escore de Schwachman-Kulczycki: \_\_\_\_\_ pontos Espirometria: \_\_\_% VEF<sub>1</sub>

Uso de enzimas pancreáticas: ( ) Sim ( ) Não Quais e quantidade: \_\_\_\_\_

Uso de suplementos alimentares: ( ) Sim ( ) Não Quais e quantidade: \_\_\_\_\_

Número de internações nos últimos 5 anos: \_\_\_\_\_

**TRIAGEM NUTRICIONAL**Velocidade de ganho de peso

Peso atual: \_\_\_\_\_ kg Peso prévio: \_\_\_\_\_ kg Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Ganho de peso: \_\_\_\_\_ g Intervalo de tempo: \_\_\_\_\_ dias Ganho

diário de peso \_\_\_\_\_g/dia Ganho de peso mínimo aceitável

\_\_\_\_\_ g/dia Pontuação: \_\_\_\_\_ pontos

Velocidade de ganho de altura

Idade acima de 10 anos ( ) sim ( ) não Escala de Tanner ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( ) V

Altura atual: \_\_\_\_\_ cm Altura prévia: \_\_\_\_\_ cm Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Ganho de altura: \_\_\_\_\_ cm Intervalo de tempo: \_\_\_\_\_ anos Ganho anual

de altura \_\_\_\_\_cm/ano Ganho de altura mínimo aceitável

\_\_\_\_\_ cm/anos Pontuação: \_\_\_\_\_ pontos

Percentil de IMC

Percentil de IMC (CDC 2000): \_\_\_\_\_ Pontuação: \_\_\_\_\_ pontos

**ANTROPOMETRIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL**Peso \_\_\_\_\_ kg Altura \_\_\_\_\_ cm IMC \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

CB \_\_\_\_\_ cm DCT \_\_\_\_\_ mm AMB \_\_\_\_\_ DCB \_\_\_\_\_

mm DCSe \_\_\_\_\_ mm DCSi \_\_\_\_\_ mm DC \_\_\_\_\_ % GC

\_\_\_\_\_ Resistência \_\_\_\_\_ Reactância \_\_\_\_\_ Ângulo de fase

\_\_\_\_\_ % GC \_\_\_\_\_

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL**

Secreção orofaríngea:

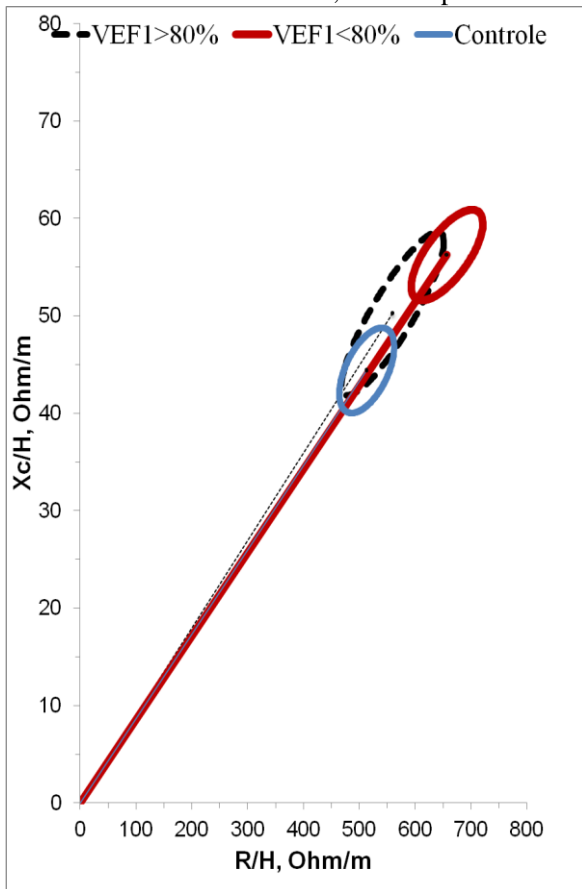
*Haemophilus influenza* ( ) positivo ( ) negativo*Staphylococcus aureus* ( ) positivo ( ) negativo*Pseudomonas Aeruginosa* ( ) positivo ( ) negativo





**APÊNDICE C – Figura suplementar**

Figura 1 - Gráfico com as elipses de confiança das crianças e adolescentes com e sem Fibrose Cística, Florianópolis.



Onde: VEF<sub>1</sub> – volume expiratório forçado no primeiro segundo



## APÊNDICE D – Nota de Imprensa

### **Pesquisa demonstra a associação entre parâmetros do estado nutricional com a função pulmonar em crianças e adolescentes com fibrose cística**

A Fibrose Cística é uma doença genética que compromete o funcionamento das glândulas exócrinas, responsáveis pela secreção de muco e enzimas digestivas, afetando principalmente o aparelho digestório e respiratório. No estado de Santa Catarina estima-se que nasça 1 criança com fibrose cística em cada 8.700 nascidos vivos.

A maior causa de morbi-mortalidade nesta população é a doença pulmonar, em decorrência da produção de muco hiperviscoso e de múltiplas infecções. Frequentemente, observa-se também, a presença de má absorção dos nutrientes e baixo peso nessas crianças e adolescentes.

A função pulmonar e o estado nutricional estão intimamente relacionados. A perda de peso pode levar a diminuição da massa magra corpórea, com consequências sobre músculos respiratórios, além de piorar a imunidade, predispondo ao maior risco de infecções. Dessa maneira, a desnutrição proteico-calórica é uma complicação comum na fibrose cística que afeta diretamente o prognóstico da doença.

Assim, o suporte nutricional é uma parte integrante do tratamento de pacientes com FC, e a identificação de parâmetros do estado nutricional que identifiquem precocemente comprometimento nutricional e que estejam associados à função pulmonar pode apresentar impacto positivo na evolução da doença pulmonar e melhorar a qualidade e a expectativa de vida desses pacientes.

Diante deste fato, em 2012 iniciou-se o estudo desenvolvido pela mestrandia Daniela Barbieri Hauschild, sob orientação da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Yara Maria Franco Moreno, junto ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN-UFSC) com objetivo de verificar alterações de parâmetros do estado nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística e a associação com a função pulmonar.

Foram avaliadas 46 crianças e adolescentes, entre 6 e 15 anos, com fibrose cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão, centro de referência para o tratamento de fibrose cística em crianças e adolescentes do estado de Santa Catarina.

Como resultados foram observados que apenas 28% não apresentavam nenhuma infecção pulmonar no momento da avaliação e

51% apresentaram redução da função pulmonar. Quando comparados ao grupo controle, as crianças e adolescentes com fibrose cística apresentaram valores de índice de massa corporal (IMC) e estatura, além de massa muscular e adiposa significativamente menores.

Foi observado que a redução dos parâmetros antropométricos e estar em alto risco nutricional estiveram associadas a maior prevalência de comprometimento pulmonar. As crianças e adolescentes classificadas como magras ou caquéticas pela análise vetorial por bioimpedância elétrica apresentaram maior prevalência de comprometimento pulmonar, embora não significativo.

Concluiu-se que a utilização dos parâmetros de triagem nutricional, antropometria e de bioimpedância elétrica podem ser bons instrumentos de avaliação nutricional tendo em vista que até o momento são escassas maneiras específicas para avaliação nutricional de crianças e adolescentes com fibrose cística.

Mais informações podem ser solicitadas pelo e-mail: [danielahauschild@yahoo.com.br](mailto:danielahauschild@yahoo.com.br).

**Financiamento:** Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Bolsas Demanda Social/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). O presente projeto foi contemplado pela Chamada Pública FAPESC/CNPq Nº 04/2011 Apoio à Infra-Estrutura de CT&I para Jovens Pesquisadores.