



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL COM PERFIL
INFLAMATÓRIO E A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA.**

Carlos Valentim Magalhães Nascimento Guarilha de Aquino.

Rio de Janeiro
Maio de 2013



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL COM PERFIL
INFLAMATÓRIO E A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO DE CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA.**

Carlos Valentim Magalhães Nascimento Guarilha de Aquino.

Dissertação apresentada à
Pós-Graduação em Saúde da
Criança e da Mulher como
parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre
em Ciências.

Orientadora: Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves

Rio de Janeiro
Maio de 2013

A657a Aquino, Carlos Valentim Magalhães Nascimento Guarilha de.
Associação do estado nutricional com perfil inflamatório e a prática de
exercício físico de crianças e adolescentes com fibrose cística. / Carlos Valentim
Magalhães Nascimento Guarilha de Aquino. - Rio de Janeiro, 2014.
96f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto Nacional de Saúde da
Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ,
2013.

Orientadora: Célia Regina Moutinho de Miranda Chaves

Bibliografia: f. 80-90

1. Fibrose cística. 2. Avaliação nutricional. 3. Mediadores da Inflamação.
4. Exercício. I. Título.

CDD 22.ed. 616.372

Dedicatória

Dedico este trabalho às minhas mães Adriana e Zélia , maiores incentivadoras de meus estudos, pelos exemplos de bondade, caráter, coragem e tantas outras coisas que fazem me orgulhar de ser seu filho.

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS**FIGURAS**

Figura 1: Fatores envolvidos na fisiopatologia da desnutrição.....23

Figura 2: Metabolismo dos AGPI e dos eicosanoides.....32

TABELAS

Tabela 1 – Classificação de mutações do gene CFTR	20
Tabela 2 - Classificação do índice de adiposidade de acordo com a gordura corporal relativa (%) de acordo com Slaughter.....	49
Tabela 3 – Características clínicas, nutricionais e prática de atividade física em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009-2010.....	54
Tabela 4 – Consumo alimentar de crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009- 2010.	55
Tabela 5 – Marcadores inflamatórios, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009-2010.....	56
Tabela 6 – Comparação das médias de percentual de gordura corporal, segundo as categorias das variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009-2010.	56
Tabela 6 (continuação) – Comparação das médias de percentual de gordura corporal, segundo as categorias das variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009-2010.	56
Tabela 7 – Comparação do IMC com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.	58
Tabela 7 (continuação) – Comparação do IMC com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.	59
Tabela 8 – Variáveis de interesse segundo as categorias de IMC em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Rio de Janeiro 2009/2010.....	60
Tabela 9 – Comparação da CMB com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.	60
Tabela 9 (continuação) – Comparação da CMB com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.	61

Tabela 10 – Variáveis de interesse segundo as categorias de CMB em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Rio de Janeiro 2009/2010.	62
Tabela 11 – Variáveis de interesse segundo as categorias de AMB em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Rio de Janeiro 2009/2010.	62
Tabela 11 (continuação) – Variáveis de interesse segundo as categorias de AMB em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Rio de Janeiro 2009/2010.	63
Tabela 12 – Comparação da AMB com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.....	64
Tabela 13 – Análise de regressão bivariada com percentual de gordura corporal como variável dependente, apresentados apenas resultados com significância estatística de $p \leq 0,05$	65
Tabela 14 – Regressão linear múltipla das variáveis com o percentual de gordura corporal em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009-2010.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	-Ácido araquidônico
AAL	-Ácido alfa-linolênico
AF	-Atividade física
AGE	-Ácidos graxos essenciais
AGPI	-Ácidos graxos poli-insaturados
AL	-Ácido linoleico
AMB	-Área muscular do braço
AN	-Avaliação nutricional
CB	-Circunferência do braço
CCF	- <i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
CFTR	- <i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CMB	-Circunferência muscular do braço
DCSe	-Dobra cutânea subescapular
DCT	-Dobra cutânea tricipital
DGLA	-Ácido di-homo-gama-linoléico
DHA	-Ácido docosaexaenoico
DM	- <i>Diabetes Mellitus</i>
EN	-Estado nutricional
EPA	-Ácido eicosapentaenoico
FC	-Fibrose cística
GER	-Gasto energético de repouso
GET	-Gasto energético total
IFF	-Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
I-kB	-Inibidor de factor nuclear kappa beta
IL-1	-Interleucina 1
IL-10	-Interleucina 10
IL-1 β	-Interleucina 1 β
IL-6	-Interleucina 6

IL-8	-Interleucina 8
IMC	-Índice de massa corporal
IP	-Insuficiência pancreática
LTB4	-Leucotrieno B4
LTB5	-Leucotrieno B5
MCM	-Massa Corporal Magra
n-3	-Ácidos graxos poli-insaturados da série ômega 3
n-6	-Ácidos graxos poli-insaturados da série ômega 6
NF-kB	-Factor nuclear kappa beta
PGE2	-Prostaglandina E 2
PGE3	-Prostaglandina E 3
PGI2	-Prostaglandina I 2
RDA	- <i>Recommended dietary allowance</i>
VET	-Valor energético total

RESUMO

O estado nutricional (EN) é marcador de prognóstico para pacientes com Fibrose Cística (FC). O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação do EN com o perfil inflamatório, prática de atividade física e ingestão alimentar de crianças e adolescentes com FC. O estudo foi observacional do tipo transversal com indivíduos acompanhados no Instituto Fernandes Figueira, da Fundação Osvaldo Cruz. Foram selecionados 46 crianças de oito a 18 anos com diagnóstico confirmado de FC. A avaliação do estado nutricional foi feita pelos indicadores altura/idade, pelo índice de massa corporal/Idade (IMC/I) e pelo IMC em kg/m² (OMS 2006). Para composição corporal utilizou-se a Equação de Slaughter (1988), Circunferência e área muscular do braço e dobra cutânea tricipital. A ingestão dietética foi avaliada pelo recordatório alimentar de 24 horas. As citocinas (IL-1, IL6 e IL 8) por método Elisa e a proteína C reativa (PCR) por nefelometria. Avaliou-se a associação entre estado nutricional e as variáveis estudadas por modelos bivariados e multivariados de regressão linear com significância $p < 0,05$. A média de idade encontrada foi de $11,9 \pm 2,83$ anos, sendo 60,9% do gênero feminino, 57,8% apresentou comprometimento do estado nutricional pelo IMC/I, 37,8% e 52,2% pela CMB e AMB respectivamente e 15,6% baixa estatura. A DCT apresentou-se reduzida em 17,8% dos pacientes, 26,1% das crianças estavam com percentual de gordura baixo segundo a equação de Slaughter. A média da razão DCSe/DCT apresentou risco e/ou elevação da distribuição de gordura na região abdominal em 55,6% dos pacientes, 22,9% praticou de atividade física, 76,1% atingiu a recomendação de ingestão energética, sendo significativamente maior no grupo de pacientes em risco ou desnutridos. A razão de ingestão de n6/n3 foi adequada mas os lipídeos foram consumidos abaixo do percentual recomendado em 54,3% dos casos e os carboidratos acima em 32,6%. Os valores de PCR foram inferiores a 0,5mg/dL (prova inflamatória negativa) em 71,1% dos casos. A maioria, 52,2% e 62,5% dos pacientes desnutridos segundo a AMB e CMB respectivamente, possuía esta medida maior que 0,5mg/dL. O TNF- α e a IL 8 foram as únicas citocinas que se associaram de modo significativo com o IMC. Na análise de regressão linear múltipla as variáveis estatisticamente significativas foram: IL-8, Atividade física e VET. Os desfechos estudados foram, percentual de gordura, adequação do IMC, CMB e AMB. A análise dos compartimentos corporais foi o método mais sensível de avaliação do estado nutricional, o tecido gorduroso foi preservado e a ingestão calórica adequada não foi capaz de preservar a MCM o que sugere um mecanismo semelhante ao da caquexia. O consumo total de lipídeos ainda foi baixo apesar da sua importância para FC, com adequação da razão n6/n3. A dosagem sérica de citocinas não parecem demonstrar a inflamação sistêmica. A única citocina que se associou positivamente com o percentual de gordura corporal foi a IL-8 e parece mais relacionada ao tecido adiposo visceral do que a inflamação presente na FC.

Desta forma na FC também deve ser dada maior atenção aos fatores como a prática da atividade física e ingestão alimentar principalmente de lipídeo, assim como a medida da adiposidade abdominal na avaliação nutricional para prevenção de doenças cardiovasculares.

Palavras-chaves: Fibrose cística, Avaliação nutricional, Mediadores da Inflamação, Exercício.

ABSTRACT

Nutritional status is a prognostic marker in patients with Cystic Fibrosis. The aim of this study was to evaluate the association of the inflammatory status, physical activity and food intake of children and adolescents with CF. The study was observational, cross-sectional subjects followed by the Fernandes Figueira Institute, Oswaldo Cruz Foundation. We selected 46 patients from 8 to 18 years old with a confirmed diagnosis of CF. The nutritional status was made by anthropometric height/age and body mass index (BMI) in kg/m² (WHO 2006). For body composition the equation of Slaughter (1988) was used, mid-upper arm circumference and upper arm muscle area and triceps skinfold thickness. Dietary intake was assessed by a 24-hour dietary recall. Cytokines by ELISA and CRP for nephelometry evaluated the association between nutritional status and the variables studied by bivariate models and multivariate linear regression with significance $p < 0.05$. The average age was 11.9 ± 2.83 years, 60.9% female, 57.8% had poor nutritional status by BMI/I, 37.8% and 52.2% for the MUAC and UAM respectively and 15.6% short stature. The TSF was presented reduced in 17.8% of patients and 26.1% according to the equation of Slaughter. The average of the ratio SST/TSF showed a distribution of abdominal fat, 22.9% practiced physical activity, 76.1% reached the recommended energy intake, was significantly higher in patients at risk or malnourished. The ratio n₆/n₃ intake was adequate but lipids were consumed below the recommended percentage in 54.3% of cases and 32.6% up on carbohydrates. CRP values in 71.1% of cases were less than 0.5 mg/dL. Most malnourished patients according to the UMA and this measure had CRP greater than 0.5 mg/dL. TNF- α and IL-8 were the only cytokines that were associated significantly with BMI. After multiple linear regression analysis the variables were statistically significant: IL-8, Physical activity and VET. The body composition analysis was the most sensitive method for assessing the nutritional status, the fat tissue was preserved and adequate caloric intake was not able to preserve FFM suggesting a mechanism similar to cachexy. The total lipid was still low despite its importance for CF, with adequacy ratio n₆/n₃. Serum cytokines do not appear to systemic inflammation. The only cytokine that was positively associated with body fat percentage was the IL-8 and seems more related to visceral adipose tissue than inflammation present in CF. CRP may be a marker of malnutrition.

Thus CF should also be given greater attention to environmental factors such as the practice of physical activity and food intake mainly lipid, as the measurement of waist circumference in the nutritional assessment for cardiovascular disease prevention

Keywords: Cystic Fibrosis, Nutritional assessment, Mediators of Inflammation, Exercise.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	MARCO TEÓRICO.....	14
3	OBJETIVOS	40
4	MÉTODOS	41
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	41
4.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	41
4.3	COLETA DE DADOS.....	42
4.3.1	Variáveis coletadas	42
4.4	AVALIAÇÃO NUTRICIONAL	43
4.4.1	Dados Antropométricos:	43
4.4.2	Composição Corporal:	44
4.4.3	Maturação Sexual.....	45
4.4.4	Avaliação da ingestão alimentar	45
4.4.5	Avaliação da prática de exercício físico e atividade física regular	46
4.4.6	Marcadores inflamatórios	47
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	47
4.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	49
5	RESULTADOS.....	50
6	DISCUSSÃO	64
7	CONCLUSÕES	76
8	REFERÊNCIAS.....	78
9	ANEXOS	89
9.1.1	Cadastro do projeto principal na Plataforma Brasil . Error! Bookmark not defined.	
9.1.2	Termo de consentimento livre e esclarecido..... Error! Bookmark not defined.	
9.1.3	Adendo para coleta de dados referentes a prática de atividade física..... Error! Bookmark not defined.	
9.1.4	Aprovação do CEP.....	89

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica recessiva e letal mais comum entre os caucasianos, embora também ocorra em outros grupos étnicos¹. Ela é causada pela mutação de um único gene localizado no braço longo do cromossomo 7, locus q31 que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Esta proteína é responsável pela regulação do transporte de sódio, cloro e água através das membranas de células epiteliais².

Ao longo dos últimos anos, o estado nutricional (EN) adequado é apontado como um fator protetor por retardar a progressão da doença pulmonar e, conseqüentemente, reduzir a frequência e a gravidade das exacerbações na FC^{3,4,5,6}.

Além de disso, o EN também é considerado um marcador prognóstico independente de sobrevida. Dai a relevância do manejo nutricional no contexto da assistência aos pacientes com FC, pela associação entre estado nutricional, função pulmonar e sobrevida⁷.

Neste sentido, o diagnóstico nutricional torna-se fundamental para o tratamento. Todavia, a realização deste por composição corporal (massa corporal magra e massa gorda), contribui para implementar a assistência nutricional mais precoce, uma vez que esta pode sofrer modificações mesmo antes de uma perda de peso significativa^{5,8,9}. Diversos fatores como: inflamação crônica, inatividade física e desequilíbrio no balanço energético podem alterar a composição corporal destes pacientes¹⁰.

A inflamação crônica presente nestes pacientes é demonstrada pelo excesso de mediadores inflamatórios na circulação mesmo na ausência de infecção detectável¹¹. Uma das explicações seria que o próprio defeito da CFTR também regularia o

metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) da série ômega 3 (n-3) e 6 (n-6), provocando alterações que estimulam a inflamação na FC^{12,13}.

Os AGPI dão origem a várias moléculas de eicosanoides, com a propriedade de regular diversas atividades das células e a inflamação. Estes são sintetizados a partir dos ácidos graxos essenciais (AGE), ácido linoléico (AL n-6) e ácido alfa-linolênico (AAL n-3)¹⁴.

O AL e AAL, competem entre si pelas enzimas responsáveis por sua síntese endógena (elongase e $\Delta 5$ e $\Delta 6$ desaturase)¹⁴. A concentração de cada um AGE pode desviar a síntese e desequilibrar a relação destes¹⁵. Este desequilíbrio possui relação com a liberação de eicosanoides que pode atuar diretamente sobre a síntese dos mediadores inflamatórios (citocinas), estimulando e/ou inibindo sua produção¹⁴.

Concentrações elevadas de citocinas inflamatórias como : Interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-8 e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) foram identificadas nas vias aéreas de pacientes com FC¹⁶. Entretanto a IL-10 conhecida por sua ação antiinflamatória é deficiente nestes paciente¹⁷.

O TNF- α eleva o gasto energético de repouso, estimula a lipólise e o catabolismo, e conseqüentemente causa anorexia e perda de peso¹⁸. A IL-1 e IL-6, também participam do desenvolvimento da anorexia. A IL-6 é uma potente indutora da resposta inflamatória aguda¹⁹. O leucotrieno B4 (LTB4) e IL-8 possuem ação quimiotática e recrutam quantidades elevadas de neutrófilos para as vias aéreas contribuindo para manutenção do ciclo vicioso de inflamação responsável pela deterioração pulmonar^{16,17,20}.

Algumas citocinas como IL-1 e TNF- α podem atuar diretamente no metabolismo muscular e alterar a composição corporal. Estas citocinas são capazes de ativar o

sistema de proteólise dependente de ubiquitina que acelera o processo de proteólise muscular¹⁸.

A inatividade física presente nestes pacientes é outro fator responsável pela alteração da composição corporal. A prática de exercício regular com treinamento de resistência aumenta o ganho de peso e a massa livre de gordura²¹. Além disso, o exercício físico regular promove a limpeza muco-ciliar, em curto prazo melhora a função pulmonar e no longo prazo retarda a deterioração da função pulmonar²².

Outro fator que altera a composição corporal é a perpetuação do balanço energético negativo desencadeado pelo aumento das necessidades e diminuição do consumo/aproveitamento de nutrientes, em resposta a diminuição da ingestão e da absorção e aumento do gasto energético¹⁰.

Apesar da evidente relevância de que esses fatores podem atuar sobre composição a corporal e da importância da sua alteração no diagnóstico precoce da desnutrição, estudos nacionais sobre este tema não foram realizados e/ou publicados até Março de 2013.

Desta forma, ao investigar a associação entre o estado nutricional, perfil inflamatório, prática de atividade física e ingestão alimentar de crianças e adolescentes com FC, buscou-se avaliar, quais os fatores que mais influenciam na alteração da composição corporal, o que pode contribuir para melhora da qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 FIBROSE CÍSTICA

Fibrose cística (FC) também conhecida como Mucoviscidose é uma doença genética, autossômica recessiva, comum em ambos os sexos. Entre os caucasianos, é a doença genética letal mais comum. Todavia estudos demonstraram a ocorrência em outros grupos étnicos¹. Na atualidade, é a doença hereditária fatal mais frequente nos países industrializados²³.

Em 2010, dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (RBFC), demonstraram que a FC é mais prevalente no grupo de crianças e adolescentes com até 18 anos (79,9%)²⁴.

Segundo Farrell e cols. (2003), entre os anos de 1970 e 1994, a sobrevida mediana no Brasil foi de 12,6 anos após o nascimento²⁵. De acordo com Alvarez e cols. (2004), entre os anos de 1990 e 2000, no Estado de São Paulo, a sobrevida mediana nesta população foi de 18,4 anos após o diagnóstico²⁶. Dados mais atualizados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística, de 2010, (REBRAFC) demonstraram que a média de sobrevida no Brasil e de 17,94 anos, com mediana de 19,81 anos²⁴.

A sobrevida no Brasil ainda é pequena quando comparada com outros países. De acordo com dados da *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF), na população norte-americana a sobrevida média foi de 36,8 no ano de 2011²⁷. Dados da *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS), referentes aos anos de 2008-09, demonstram que as mortes foram mais prevalentes no grupo de pacientes com idades entre 21 e 30 anos²⁸.

No final da década de 80, foi demonstrado que a FC é causada pela mutação de um único gene localizado no braço longo do cromossomo 7, locus q31. Este codifica uma proteína denominada *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR),

responsável pela regulação do transporte de sódio, cloreto e água através das membranas das células¹².

O CFTR é uma glicoproteína que faz parte da família das proteínas transportadoras de membrana acopladas ao ATP. Esta família de proteínas caracteriza-se pela capacidade de regular o funcionamento de outras proteínas também presentes nas membranas das células²⁹.

Já foram identificadas mais de 1900 mutações no gene do CFTR, sendo a mais comum, (aproximadamente 66%), a $\Delta F508$ que corresponde a deleção do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína que codifica este canal. A proteína correspondente a este gene possui 1.480 aminoácidos e é composta por 5 domínios, sendo dois transmembranais (cada um composto por seis alças que atravessam a membrana do seu exterior até sua parte intracelular), um domínio regulatório e dois domínios de ligação de nucleotídeos³⁰.

As mutações no gene da FC são classificadas em cinco grupos conforme sua alteração funcional (Tabela 1)².

Tabela 1 – Classificação de mutações do gene CFTR

	Efeitos sobre CFTR	Presença de função da CFTR
Classe I	A proteína não é expressa	Não
Classe II	Proteína CFTR mal sintetizada	Não ou muito reduzido
Classe III	Regulação deficiente	Não (CFTR não funcional na membrana apical presente)
Classe IV	Transporte de cloreto reduzido	Sim
Classe V	Menos proteína é produzida	Sim

Fonte: Adaptado de O'Sullivan, B. P., 2009

Acredita-se que a incidência mundial de FC varie de 1:2500 a 1:25000 nascidos vivos. Esta variação é decorrente da distribuição geográfica da população caucasiana e, do alto número de fenótipos encontrados para esta doença².

A incidência de FC na população brasileira é variável conforme região geográfica e grau de miscigenação das populações; 1:10.000 nascidos vivos caucasóides no Sudeste e 1:2.000 nos estados do Sul³¹.

A disfunção da CFTR resulta na produção de muco espesso e anormal com disfunção generalizada das glândulas exócrinas dos diversos órgãos afetados³². As principais manifestações clínicas podem ocorrer precocemente ou na vida adulta; são elas: doença pulmonar crônica obstrutiva supurativa progressiva (DPOC), insuficiência pancreática, desnutrição secundária, aumento das concentrações de cloro e de sódio no suor e, em alguns casos, infertilidade masculina na idade adulta^{23,33,4}.

Independente da mutação, todos os pacientes com FC, apresentam algum comprometimento, quais sejam: concentrações elevadas de eletrólitos no suor; aumento da viscosidade das secreções, levando a perdas funcionais inflamatórias e fibróticas progressivas em órgãos de secreção exócrina e maior suscetibilidade a infecções e inflamação do trato respiratório^{34,3}.

A maior parte da morbidade e mortalidade associada à FC está relacionada com o comprometimento progressivo e irreversível da função pulmonar caracterizada por repetidas infecções e resposta inflamatória exacerbada frente ao estímulo infeccioso³⁵. Entretanto, desequilíbrios gastrointestinais e nutricionais são frequentes e, na maioria das vezes, dão origem às primeiras manifestações clínicas da doença³⁶.

A interferência de fatores intrínsecos e/ou extrínsecos no curso da falência do sistema respiratório faz com que esta se desenvolva a uma taxa de progressão variável

entre os pacientes ⁶. Ao longo dos anos, o estado nutricional adequado é apontado como um fator protetor, pois retarda a progressão da doença pulmonar ^{3,4,5,6}.

Atualmente, novos tratamentos para corrigir o defeito bioquímico primário têm sido pesquisados. A última droga aprovada foi o Kalydeco® (ivacaftor), em 2012, porém esta só é indicada para um número muito restrito de pacientes, (0,2%)^{37,38}. Sendo assim, a maioria dos tratamentos ainda tem como alvo a manutenção da função pulmonar adequada, pois trata-se de um componente altamente correlacionado com a morbidade e mortalidade atribuídas à doença³⁹.

Tendo em vista a relevância do diagnóstico precoce no prognóstico, qualidade de vida e sobrevida do paciente, diversos países inclusive o Brasil, por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), incluíram a análise para FC em seus protocolos de triagem neonatal.

O método utilizado é baseado inicialmente na dosagem bioquímica do Tripsinogênio Imunorreativo (IRT), que é um marcador indireto da doença. No caso de resultado positivo (<70ng/ml de sangue total), é realizado uma nova dosagem após duas semanas e, caso ainda mantenha o resultado alterado, é recomendado teste do suor ou análise do DNA para confirmação diagnóstica.

O diagnóstico da FC depois do período neonatal é baseado em achados clínicos clássicos, como manifestações pulmonares ou gastrointestinais típicas, história familiar de FC e níveis elevados de cloreto e de sódio no suor. O teste do suor é padrão ouro para o diagnóstico da FC. Este é realizado em três etapas: estimulação do suor por iontoforese de pilocarpina; coleta do suor e análise quantitativa ou qualitativa da concentração de cloro (> 60 mmol/l), de sódio e sua condutividade.

2.2 DESNUTRIÇÃO E FIBROSE CÍSTICA

Uma das principais manifestações clínicas da FC é a desnutrição crônica que afeta os pacientes em diferentes faixas etárias¹⁰. Esta alteração é caracterizada principalmente pela perda de peso e falha no crescimento em resposta ao desequilíbrio entre ingestão, aproveitamento e/ou necessidade de nutrientes^{10,40}.

Pelo fato da desnutrição na FC não envolver apenas baixa ingestão alimentar, torna-se possível fazer um paralelo deste quadro com a desnutrição secundária (caquexia). Neste caso, o paciente sofre de distúrbios metabólicos que interferem no aumento do gasto energético e, na presença de estados inflamatórios crônicos, pode-se observar também o desenvolvimento da anorexia^{10,41}. Diversos fatores estão envolvidos na fisiopatologia da desnutrição observada na FC (figura 1)¹.

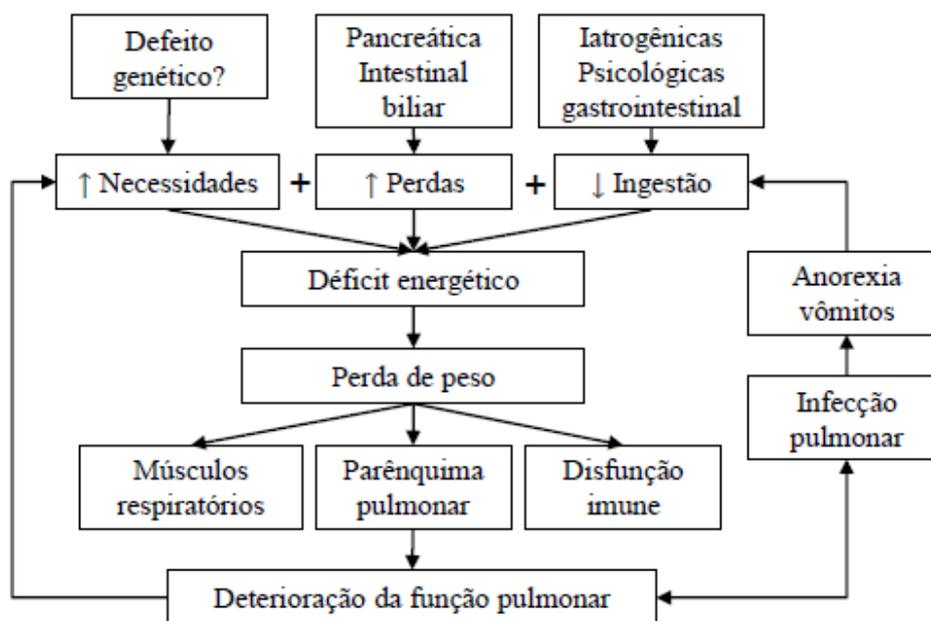


Figura1: Fatores envolvidos na fisiopatologia da desnutrição (adaptado de Pencharz¹⁰).

De uma forma geral, mesmo que em graus variáveis, todo paciente fibrocístico sofre de algum desequilíbrio nos mecanismos de manutenção do balanço energético adequado. Este desequilíbrio é desencadeado pelo aumento das necessidades energéticas e diminuição da ingestão, do consumo/aproveitamento em resposta a perda de energia e aumento do gasto energético ¹⁰.

2.2.1 Perda de energia

O defeito primário da FC acomete o pâncreas e quando a função secretora está gravemente afetada, com menos de 2 a 4% do total funcionante, ocorre prejuízo da capacidade digestiva afetando a absorção dos nutrientes. A insuficiência pancreática (IP) está presente em aproximadamente 85% dos pacientes no momento do diagnóstico ^{10,42}.

A IP compromete a digestão de lipídeos e pode causar perda fecal de gordura, importante fonte de energia. A esteatorréia, quantidade excessiva de gordura nas fezes devido à má-absorção intestinal, geralmente está associada com o distúrbio pancreático pode comprometer a manutenção do balanço energético adequado e a absorção das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e dos ácidos graxos essenciais ^{43, 10, 44}.

Entretanto, mesmo com a terapia de reposição enzimática em doses adequadas, o quadro de esteatorréia e a perda excessiva de substâncias nitrogenadas nas fezes (azotorréia) podem persistir ¹⁰. Os adolescentes e os adultos com FC também podem apresentar um quadro de doença hepática avançada, que prejudica a secreção da bile e pode agravar ainda mais o quadro de má absorção de gordura ¹.

Outra condição que costuma manifestar-se na adolescência é o *diabetes mellitus* relacionado a FC. Quando não é compensado adequadamente, contribui para perda de

energia devido à glicosúria²⁹. A grande quantidade de proteínas eliminadas na expectoração também pode contribuir para perda de energia ¹.

2.2.2 Ingestão energética

As exacerbações respiratórias interferem negativamente na ingestão alimentar por causa da anorexia. Isso pode ocorrer, devido aos vômitos e a tosse frequente que limitam a ingestão oral. As moléculas pró-inflamatórias, tais como IL-1 e TNF- α , que são encontradas em concentrações mais elevadas em pacientes com FC também colaboram para a supressão da ingestão de alimentos, via elevação das concentrações do hormônio liberador de corticotropina^{10,18}.

A doença pulmonar avançada está muitas vezes associada ao desenvolvimento da anorexia crônica. Neste estágio, devido à piora no curso da doença, o indivíduo também pode apresentar quadro de depressão prejudicando ainda mais a ingestão alimentar ¹⁰.

Nos pacientes com doença pulmonar avançada em virtude da tosse recorrente, o refluxo gastroesofágico é um achado comum. Este é um componente importante na fisiopatologia da esofagite acompanhada de dor; que, por sua vez, dificulta ainda mais o processo de ingestão alimentar oral^{10,45}.

Algumas complicações intestinais associadas com menor frequência à redução da ingestão alimentar prolongada são: obstrução biliar extra-hepática, inflamação das vias biliares (colangite), doença hepática avançada e constipação ¹⁰.

2.2.3 Gasto energético

O gasto energético total (GET) é determinado por três componentes: gasto energético de repouso (GER) cerca 60-70%; atividade física 10-25% e termogênese

induzida pelos alimentos 10%. Os indivíduos com FC possuem necessidades energéticas aumentadas quando comparados com controles saudáveis da mesma idade, sexo e estatura. Isto pode ocorrer devido ao aumento de 7 a 35% no gasto GER¹.

Algumas pesquisas tentaram relacionar o defeito genético característico da FC com alguma variação do GER, porém os dados ainda são contraditórios^{10,46}.

Em pacientes bem nutridos e com boa função pulmonar as variações do GER é muito pequena, de modo que, se existe uma causa genética inicial para a elevação da GER em pacientes com FC, esses efeitos são mínimos⁴⁶.

No caso de pacientes eutrofos com doença pulmonar moderada, o aumento do GER nem sempre está associado ao aumento do GET. Já em pacientes desnutridos com doença pulmonar moderada ou grave, foram detectadas necessidades energéticas 25 a 80% maiores em comparação aos indivíduos saudáveis do mesmo sexo, idade e estatura^{1,10}.

O aumento do GER está negativamente associado à função pulmonar devido ao aumento no trabalho da musculatura respiratória. Já está bem documentado que o volume expiratório forçado em um segundo (VEF₁)₁ possui forte associação com o GER e com prognóstico da doença pulmonar^{1,46}.

Muitas vezes os pacientes conseguem compensar os fatores que levam ao déficit de energia e podem manter um bom estado nutricional e o crescimento adequado por meio da alimentação oral, em especial nos casos em que a função pulmonar não esteja muito comprometida¹⁰.

As drogas utilizadas no tratamento das complicações respiratórias também podem contribuir para alteração do metabolismo energético. O uso do broncodilatador

¹ VEF₁ –É um parâmetro da prova de função pulmonar e representa o volume de ar exalado no primeiro segundo durante a manobra de capacidade vital forçada CVF (volume máximo de ar exalado com esforço máximo) imediatamente após a inspiração máxima. É um parâmetro altamente reprodutível que tem correlação com prognóstico da doença pulmonar obstrutiva crônica¹⁵⁶
 VEF₁ –É um parâmetro da prova de função pulmonar e representa o volume de ar exalado no primeiro segundo durante a manobra de capacidade vital forçada CVF (volume máximo de ar exalado com esforço máximo) imediatamente após a inspiração máxima. É um parâmetro altamente reprodutível que tem correlação com prognóstico da doença pulmonar obstrutiva crônica¹⁵⁷

inalatório (salbutamol) mostrou elevação de aproximadamente 10% do GER durante um período de 3 horas. Embora o efeito pareça pequeno quando o paciente faz uso contínuo do broncodilatador, seu efeito sobre o GER deve ser considerado ^{1,10,47}.

2.3 REAÇÃO INFLAMATÓRIA E FC

No pulmão, a alteração no gene da CFTR pode favorecer o aumento da susceptibilidade a infecções oportunistas e o desequilíbrio da resposta inflamatória. Em consequência, ocorre aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias circulantes e a instalação de um quadro inflamatório crônico¹⁷.

Pesquisas apontam como as causas mais prováveis deste quadro crônico de inflamação, três fatores, que podem agir de forma independente ou sinérgica, são eles: 1) o próprio defeito no gene da CFTR; 2) estímulo infeccioso persistente; 3) alteração no metabolismo dos ácidos graxos essenciais (AGE) ^{16,48}.

2.3.1 Defeito genético e inflamação

Uma das características mais prevalentes entre os pacientes com alteração no gene da CFTR é a deterioração da função pulmonar. Estudos sugerem uma associação direta entre o defeito e/ou deficiência do funcionamento da CFTR e o quadro de infecção e inflamação recorrente das vias aéreas. Em parte, isso ocorre devido as características estruturais do epitélio das vias aéreas destes pacientes que favorecem a instalação e manutenção do estado pro-inflamatório ^{11,17,49}.

A alteração genética afeta a função imune do epitélio das vias aéreas e a expressão do factor nuclear kappa beta (NF-kB) - fator de transcrição necessário para expressão de vários genes pró-inflamatórios. Esta observação foi confirmada por meio

de pesquisa com células das vias aéreas (*in vitro*) em que os resultados demonstraram que a ativação do NF-kB tem associação com a função da CFTR e do canal de cloro ⁴⁹.

Concentrações elevadas de interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) são observadas no soro de pacientes com FC mesmo na ausência de uma infecção detectável^{16,50}.

Estudo *in vitro* utilizando células de tecidos de pacientes com FC não infectados, corroboram este achado⁴⁸. Em lactentes com inflamação em períodos iniciais as concentrações de IL-8 nas vias aéreas destes foram mais altas que nos controles ⁵¹.

Outra característica observada na FC é o desequilíbrio na síntese de citocinas. Concentrações baixas de IL-10, citocina de ação anti-inflamatória, foram identificadas no fluido do revestimento epitelial destes pacientes ⁵². A IL-10 atua inibindo a síntese de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 pelos macrófagos ¹⁶.

A citocina anti-inflamatórias, IL-10, proteína antagonista do receptor de IL-1 e receptor solúvel de TNF- α , também apresentam baixa expressão em células das vias aéreas dos pacientes com FC ⁵². A IL-10 estimula a produção do inibidor de NF-kB (I-kB). Quando a expressão do I-kB é menor, permanece o estímulo para liberação de NF-kB que, por sua vez, continua estimulando a liberação de citocinas pro-inflamatórias⁵³.

Dessa forma, o desequilíbrio na relação entre a concentração de citocinas pró e anti-inflamatórias resulta na manutenção de estímulo pro-inflamatório mais acentuado. Este desequilíbrio torna-se um componente importante para manutenção do estado inflamatório crônico característico da FC¹⁶.

2.3.2 Infecção pulmonar e inflamação

A infecção bacteriana recorrente é uma das principais causas da inflamação crônica que acomete os pacientes com FC ¹¹. Neste contexto, é importante observar que

as crianças nascem com pulmões aparentemente normais e, rapidamente, são colonizados por *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*^{2,51}. Embora estes achados sejam comuns, os mecanismos que ligam a função anormal da CFTR à infecção bacteriana recorrente e à inflamação crônica ainda não estão totalmente esclarecidos¹¹.

O defeito nos canais iônicos, devido à mutação da CFTR, faz com que as secreções endobrônquicas fiquem desidratadas e mais concentradas. Este aumento na viscosidade das secreções pode obstruir algumas áreas dos pulmões e impedir a eliminação adequada das bactérias, favorecendo a colonização bacteriana⁵⁴.

Desta forma, a diminuição da eliminação bacteriana por mecanismos imunes inatos e o favorecimento da ligação bacteriana ao epitélio pulmonar são características comuns. Estes fatores em conjunto contribuem para o aumento da frequência das infecções, pois transformam as vias aéreas dos pacientes em ambiente propício para o crescimento bacteriano².

As células epiteliais das vias aéreas de pacientes com FC, liberam uma citocina importante, a IL-8 que possui ação quimiotática no recrutamento de neutrófilos. Estas células, também liberam IL-1, TNF- α e outros mediadores que recrutam macrófagos e neutrófilos para o interior das vias aéreas¹¹.

Deste modo, a inflamação das vias aéreas é caracterizada pela infiltração contínua de inúmeros neutrófilos¹⁷. Isto pode ser observado na elevada concentração de neutrófilos e citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α) no lavado broncoalveolar de crianças e adultos estáveis ou com comprometimento moderado da função pulmonar^{11,55}.

Os neutrófilos presentes em excesso nas vias aéreas são atraídos devido a liberação de mediadores inflamatórios e agentes quimiotáticos, pelas células epiteliais do trato respiratório. Estes neutrófilos acabam promovendo a liberação de mais

mediadores inflamatórios e agentes quimiotáticos, favorecendo a manutenção da inflamação crônica. Desta interação, resulta uma resposta inflamatória exacerbada frente ao estímulo infeccioso original ¹¹.

O avanço da doença pulmonar em conjunto com a resposta inflamatória exacerbada tornam-se as principais alterações responsáveis por estimular uma reação inflamatória sistêmica. Esta pode ser identificada pela elevação das concentrações de citocinas inflamatórias no soro dos pacientes com FC¹¹.

2.3.3 Alterações induzidas pela inflamação

A reação inflamatória crônica desencadeia efeitos sistêmicos como o aumento no gasto energético de repouso, a alteração na captação e no aproveitamento de nutrientes, o aumento no estímulo dos processos catabólicos e a perda de massa muscular e óssea ^{16,50,56}.

O TNF- α , quando atinge a circulação sistêmica, atua sobre o metabolismo intermediário elevando o gasto energético de repouso e induz a lipólise, o catabolismo, a anorexia e a perda de peso ¹⁶.

Os pacientes com FC com elevação do gasto energético de repouso tendem a apresentar baixo peso quando comparados aos controles ⁵⁷. A associação positiva entre concentrações circulantes elevadas de TNF- α , gasto energético de repouso e perda de peso já foi observada ⁵⁸.

A IL-1 participa do desenvolvimento da anorexia. Já a IL-6 é uma potente indutora da resposta inflamatória aguda e o LTB₄ e IL-8 tem ação quimiotática e recrutam quantidades elevadas de neutrófilos para as vias aéreas, contribuindo para manutenção do ciclo vicioso de inflamação responsável pela deterioração pulmonar ^{16,17}.

As citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α , podem atuar diretamente no metabolismo muscular alterando a composição corporal (CC) pela ativação do sistema de proteólise dependente de ubiquitina, acelerando o processo de proteólise muscular^{18,59}.

2.3.4 Alteração no metabolismo de ácidos graxos e inflamação

Os ácidos graxos (AG) são moléculas de gordura presentes nas mais variadas formas de vida e desempenham importantes funções no metabolismo e na estrutura das membranas celulares.

Dividem-se inicialmente em dois grupos: saturados e insaturados. Tal classificação atende ao critério de presença ou ausência de duplas ligações entre os átomos de carbono que formam sua cadeia^{14,15}.

Os AG saturados são aqueles que não possuem duplas ligações entre a cadeia de carbonos. Os AG insaturados são aqueles que possuem uma ou mais duplas ligações, sendo sub-classificados em monoinsaturados e poli-insaturados, respectivamente^{14,15}.

Dentre todos os AG comumente consumidos na dieta, destacam-se duas famílias de poliinsaturados (AGPI): ômega 3 e 6 (n-3 e n-6). Entre os AGPI, o ácido linoleico (AL) n-6 e alfa-linolênico (AAL) n-3 compostos por 18 carbonos, são considerados ácidos graxos essenciais (AGE), pois não são sintetizados endogenamente a partir de outros AG. Desta forma, as concentrações destes AGE são sujeitas, essencialmente, ao consumo via alimentação^{14,15}.

Os AGPI são componentes importantes da membrana celular, pois participam da regulação de sua fluidez. Com isso, as alterações na composição lipídica das membranas podem causar prejuízos à fluidez e ao transporte transmembrana⁶⁰.

O defeito no metabolismo dos AG é uma complicação característica da FC, na qual os pacientes desenvolvem desequilíbrio na relação entre os AGPI das famílias n-3 e n-6 incorporados nas membranas das células reguladas pela CFTR. Como resultado desta alteração, pode-se observar maior liberação e *turnover* do ácido araquidônico (AA) a partir de linfócitos e células epiteliais das vias aéreas em conjunto com a redução da quantidade de ácido docosaenoico (DHA) e ácido linoleico (AL) presentes no sangue e tecido nasal⁶⁰.

Os AGPI incorporados nas membranas das células servem de substrato para a síntese de eicosanóides - moléculas com a propriedade de regular diversas atividades das células, dentre elas a inflamação¹⁴.

Os eicosanóides são sintetizados a partir de AGPI com 20 carbonos, estes podem ser obtidos diretamente da alimentação ou através de síntese endógena a partir dos AGE¹⁴.

Para síntese endógena dos AGPI que darão origem aos eicosanóides é necessária a ação das enzimas, *elongase*, que adicionam carbonos à cadeia as *desaturases* ($\Delta 5$ e $\Delta 6$), que inserem mais insaturações (Figura 2)¹⁴.

A síntese do ácido eicosapentaenóico (EPA) ocorre a partir do AAL. O EPA, depois de metabolizado pelas enzimas *ciclooxigenase* e *5-lipoxigenase*, dá origem a *prostaglandina E3* (PGE3), *tramboxano A3* (TXA3) e *leucotrieno B5* (LTB5). Estes eicosanóides são conhecidos por sua ação menos pró-inflamatória e, portanto, antagonista aos eicosanóides derivados dos AGE n-6^{15,61}.

A principal ligação entre o metabolismo alterado dos AGPI e a inflamação presente na FC pode ser caracterizada pelo tipo de ação que cada eicosanoide exerce sobre a síntese das citocinas, estimulando e/ou inibindo sua produção¹⁴.

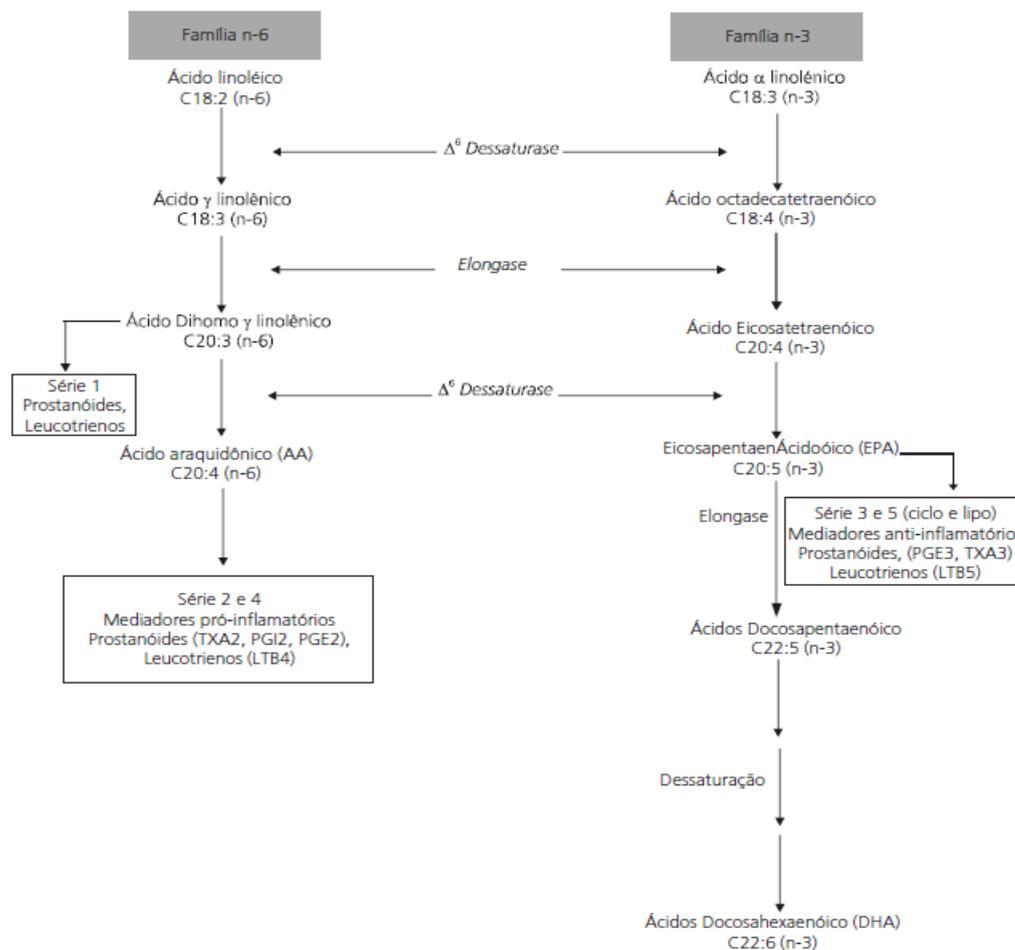


Figura 2: Metabolismo dos AGPI e dos eicosanóides, retirado de Garófolo ¹⁴.

A PGE₂ apresenta uma discreta ação anti-inflamatória inibindo a produção do TNF- α e da IL-1. Ao contrário, o LTB₄ sempre age de forma pró-inflamatória, sendo responsável pelo aumento da quimiotaxia dos leucócitos, liberação de enzimas lisossomais e produção de espécies reativas de oxigênio e TNF- α , IL-1 e IL-6 ^{14,61}.

Devido a maior liberação de AA, a partir das membranas de células e dos linfócitos presentes nas vias aéreas, a síntese de PGE₂, PGI₂, TXA₂ e LTB₄ é maior em relação à síntese de eicosanóides derivados de AGPI n-3. Logo a baixa concentração de AGPI n-3 limita a síntese de PGE₃, TXA₃ e LTB₅, classe de eicosanóides com importante ação anti-inflamatória. Como resultado deste processo desequilibrado, constata-se um estímulo pró-inflamatório muito mais acentuado ¹².

De acordo com Coste e cols., (2007) as alterações lipídicas podem estimular o processo inflamatório crônico característico da doença e, em última análise, colaborar para deterioração do estado nutricional ^{12,62,63}.

2.4 ESTADO NUTRICIONAL

O estado nutricional (EN) resulta de interações entre o consumo alimentar e as condições fisiológicas do organismo. O produto desta interação é refletido de alguma forma no estado de saúde do indivíduo que poderá ser classificado em bom estado nutricional, malnutrido ou desnutrido ^{64,65}.

A avaliação nutricional (AN) é um conjunto de métodos e técnicas empregadas para determinar o estado nutricional de um indivíduo. Trata-se de um instrumento de diagnóstico, pois mensura de várias formas a situação nutricional do organismo. Seu principal objetivo é identificar indivíduos que estejam malnutridos ou em risco de desnutrição⁶⁶.

Os métodos utilizados para a AN podem ser divididos em dois grupos: métodos objetivos (antropometria, composição corporal, parâmetros bioquímicos e consumo alimentar) e subjetivos (exame físico e avaliação global subjetiva) ⁶⁴.

Pacientes com FC podem apresentar crescimento e ganho de peso adequado, no entanto, parte dos pacientes sofre de desnutrição ⁶⁷. Desta forma, a avaliação nutricional deve ser realizada com frequência pelos profissionais de saúde que trabalham na assistência destes pacientes ¹⁶⁸.

A equipe de assistência nutricional é responsável por fornecer aconselhamento nutricional desde o diagnóstico da doença e formulação estratégias de intervenção no caso de risco nutricional ou desnutrição ^{68,69}.

Embora o paciente sofra com diversas complicações no curso da doença, o avanço da deterioração da função pulmonar ainda é responsável por aproximadamente 90% das mortes atribuídas à FC.^{69,70}

Estudos demonstram forte associação entre estado nutricional e função pulmonar. Embora a inter-relação temporal ainda não esteja esclarecida, todas as diretrizes enfatizam a importância da preservação do estado nutricional adequado como parte das metas de tratamento^{1,68,70}.

Nos primeiros anos de vida, o EN exerce maior influência sobre as alterações imediatas; a longo prazo, sua maior influência se dá tanto na estrutura como na função pulmonares. Ao nascimento, a estrutura pulmonar é relativamente primitiva, com aproximadamente três milhões de alvéolos que serão multiplicados em até 100 vezes até os oito anos de idade³².

Indivíduos bem nutridos apresentam maior sobrevida quando comparados aos desnutridos⁷¹.

2.4.1 Avaliação nutricional

A assistência aos pacientes com FC deve ser prestada por equipe de profissionais experientes e habilitados. Estudos comprovam que pacientes atendidos em centros de referência possuem melhor prognóstico. Os cuidados frequentes devem contemplar avaliações clínicas periódicas, monitoramento das complicações, AN e acompanhamento dietético^{1,39,68}.

O critério para classificação do EN estabelecido pelo Consenso de Nutrição para pacientes pediátricos com FC considera desnutrido o paciente com IMC para idade (IMC/I) abaixo do p10, em risco nutricional o paciente com IMC entre o percentil (p)

10 e 25, e nutrido aquele com IMC/I igual ou superior ao p25. O ponto de corte para baixa estatura para a idade inclui pacientes com valores inferiores ao p5⁶⁸.

A AN por composição corporal, massa livre de gordura e percentual de gordura justifica-se pela associação entre a alteração da reserva proteica corporal e a frequência dos fatores predisponentes: estresse catabólico crônico, inflamação sistêmica, elevado gasto energético e gravidade da doença pulmonar^{72,73,74}.

A utilização de métodos precisos e confiáveis para avaliar o EN e a composição corporal são fundamentais devido à relevância do diagnóstico nutricional para os indivíduos com FC. O diagnóstico preciso é importante para triagem de pacientes que necessitam de intervenção intensiva^{75,76}.

A composição corporal (MCM e massa gorda) pode sofrer alterações mesmo antes de perda significativa de peso. O diagnóstico das alterações no estado nutricional por modificação da composição corporal precede aquele por índices antropométricos, pois as modificações são indetectáveis se o diagnóstico for realizado apenas pelos indicadores Peso/Idade, Estatura/Idade e IMC/Idade^{5,8,9}.

Desta forma, o paciente pode ser classificado como eutrófico em relação aos índices antropométricos, quando na verdade já possui comprometimento importante do seu estado nutricional^{5,9}.

A musculatura esquelética dos pacientes com FC pode ser depletada mesmo quando o peso corporal permanece adequado, devido a preservação de massa gorda. Este processo pode ser explicado pelo melhor aproveitamento da proteína como fonte de energia (gliconeogênese) em resposta ao balanço energético negativo e ao metabolismo intermediário pró-catabólico que induz a proteólise muscular⁷⁷.

Aproximadamente 50% do corpo humano é constituído por músculo esquelético e liso⁴¹. Sabendo-se que a alteração da massa corporal possui associação direta com o

estado de saúde dos pacientes⁷⁸; tanto a perda de peso quanto a alteração da composição corporal em pacientes com FC estão vinculadas ao aumento da morbidade e da mortalidade⁷⁷.

Pesquisas recentes demonstram que parte significativa dos pacientes com FC sofre com depleção de massa corporal magra (MCM). Este dado é importante, pois os autores sugerem uma associação entre a depleção de MCM e doença pulmonar mais severa^{72,73,75,79}. Inicialmente a depleção ocorre na musculatura das pernas, seguida pelos braços e, posteriormente, tronco⁷⁷.

A infecção pulmonar recorrente associada à resposta inflamatória crônica e ao estado catabólico, mesmo em pacientes clinicamente estáveis, afeta a composição corporal⁵⁸. Este estado catabólico é caracterizado pelos efeitos combinados de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α), catecolaminas e resposta hormonal, como a elevação do cortisol. Esses mediadores induzem diretamente a degradação de proteínas musculares⁷².

A alteração na composição corporal também pode ser induzida por má absorção, terapia com corticosteróides, concentrações reduzidas de hormônios sexuais, aumento do gasto energético de repouso e hipoinsulinemia associada com *diabetes mellitus*⁷².

Na prática clínica, o índice de massa corporal (IMC) ainda é amplamente utilizado para avaliar o estado nutricional, embora não forneça dados sobre alterações na composição corporal dos pacientes^{77,80}. Esta medida é uma abordagem fundamental para subsidiar o manejo nutricional mais adequado no caso de pacientes com doenças crônicas,^{81,82}.

Para avaliação da composição corporal (CC), a antropometria é a ferramenta mais utilizada na prática clínica. Para tanto, utilizam-se as medidas de dobras cutâneas e circunferências dos membros superiores: dobra cutânea tricipital (DCT), dobra cutânea

subescapular (DCSe), além da circunferência do braço (CB), área muscular do braço (AMB), área de gordura do braço (AGB) e circunferência muscular do braço (CMB)^{9,76}.

A medição da composição corporal deve ser realizada por métodos confiáveis e precisos. Os resultados de alguns estudos enfatizam a importância do uso de fórmulas gênero específicas devido à distribuição diferente de massa magra e gordura corporal entre homens e mulheres. A fórmula proposta por Slaughter e cols. (1988) é considerada boa para avaliar a composição corporal de crianças^{75,76}.

2.4.2 Importância do EN na FC

A má nutrição, complicação frequente, constitui um dos mais graves e difíceis desafios no manejo em pacientes com FC^{83,84}. Um estudo clássico comparando pacientes de dois grandes centros de referência para FC de Boston e Toronto, constatou claras diferenças na sobrevida média e nos parâmetros de crescimento. Destaca-se que pacientes do centro de Toronto apresentaram maior adequação do EN devido à prescrição de melhor aporte nutricional de lipídeos⁷¹.

Dez anos depois, outro estudo comparando os mesmos centros revelou que embora ainda houvesse diferença nos parâmetros nutricionais, as disparidades encontradas no estudo original de 1988 foram reduzidas⁸⁵. Segundo Ramsey *et cols.* (1992), isto ocorreu provavelmente como reflexo da reavaliação das recomendações nutricionais aplicadas em Boston.

A importância da intervenção nutricional justifica-se pela reconhecida associação entre o estado nutricional, crescimento e melhora ou estabilização da função

pulmonar. Desta forma, uma dieta rica em energia e gordura está associada à maior sobrevida e melhor crescimento^{71,86,87}.

Com base no conhecimento atual sobre a relação entre estado nutricional, crescimento, função pulmonar e sobrevida, o apoio nutricional deve começar antes que significativos distúrbios nutricionais sejam observados. A intervenção precoce e agressiva pode desacelerar ou mesmo prevenir a deterioração da função pulmonar e contribuir positivamente para sobrevida^{36,70}.

A piora da evolução clínica dos pacientes costuma estar associada à desnutrição. Atualmente, a atenção à nutrição é considerada prioridade em quase todos os centros de referência do mundo, por esse motivo integra protocolos americano e europeu de assistência aos pacientes com FC^{10,43,87}.

Preconizam-se como recomendações nutricionais para energia e macronutrientes o valor energético total (VET) de 120% a 150% da *Recommended Dietary Allowance* (RDA) para o mesmo gênero e idade; lipídeos correspondendo à variação de 35 a 40% do VET; proteínas suprimindo de 150% a 200% da RDA; carboidratos presentes na ingestão diária em 40% a 50% do VET^{68,88,89,89,90,91}.

A *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF), principal organização mundial, fundada em 1955, recomenda uma ingestão de energia maior para apoiar a manutenção de peso em adultos e ganho de peso a uma taxa apropriada para a idade em crianças. A melhora no peso foi observada em crianças que ingeriram de 110% a 200% das necessidades energéticas para a população saudável da mesma idade, sexo e estatura⁹².

No plano alimentar proposto aos pacientes, muitas vezes o uso de suplementos alimentares, visando o aumento do aporte calórico deve ser contemplado, levando em consideração o estado nutricional e os hábitos alimentares. Esta suplementação pode ser via oral, enteral e raramente parenteral⁴³.

A suplementação calórica é indicada nos casos em que o paciente não consegue ingerir todo o valor energético recomendado. Esta suplementação deve ser concomitante à terapia de reposição enzimática quando indicada ⁹¹.

O tratamento nutricional tem como metas ajudar o paciente a alcançar e manter um peso ideal para a estatura, adequar a ingestão energética e controlar a ingestão de vitaminas e minerais. Deste modo, o cuidado nutricional deve incluir a terapia de reposição enzimática, dietas hipercalóricas, hiperlipídicas, além da suplementação de vitaminas e minerais ^{84,91}.

A suplementação dietética de AGPI também tem sido estudada com o objetivo de reverter de reverter o processo inflamatório induzido pela ação dos eicosanóides derivados dos AGPI. As concentrações séricas de TNF- α e IL-1 β foram reduzidas em indivíduos que receberam suplementos de EPA e DHA. Embora ainda não exista um consenso sobre as doses corretas ^{60,63}, os estudos sugerem que a razão recomendada para ingestão de n-6 e n-3 seja de 2:1 até 10:1 ^{15,93}.

2.4.3 Inquéritos alimentares

Na prática clínica, a avaliação do consumo alimentar é realizada com o objetivo de coletar informações para o desenvolvimento e implantação de condutas nutricionais. A avaliação alimentar busca estimar se a ingestão de alimentos é adequada, e identificar hábitos errados e/ou a ingestão excessiva de alimentos pobres do ponto de vista nutritivo ^{94,95}.

Numa avaliação mais ampla, os hábitos alimentares estão diretamente relacionados aos aspectos culturais, antropológicos, socioeconômicos e psicológicos que envolvem o meio ambiente no qual o indivíduo convive ⁹⁶.

Na clínica, podem ser realizadas três diferentes abordagens sobre o consumo alimentar: avaliação quantitativa da ingestão; avaliação do consumo de alimentos ou grupos alimentares e avaliação do padrão alimentar individual ⁹⁴.

Para escolha do método de avaliação mais apropriado, o profissional deve optar por aquele que lhe permita elaborar a estratégia mais adequada. O plano alimentar deve se basear na promoção da saúde, na prevenção de intercorrências e na adequação do estado nutricional ⁹⁴.

Quando o objetivo é quantificar e avaliar a ingestão, os instrumentos mais adequados são o recordatório de 24 horas (R24h) e o diário alimentar. Essas ferramentas permitem a coleta de informações detalhadas sobre o consumo em relação aos alimentos e às quantidades ingeridas ^{94,97}.

Uma importante limitação do R24h é referente ao hábito alimentar. Quando avaliado de forma isolada, o recordatório de 24 horas tem pouca representatividade para compreender o consumo habitual. Isso se deve à elevada variabilidade da ingestão de nutrientes em diferentes dias ^{97,98}.

As vantagens são baixo custo, manutenção da ingestão alimentar, rapidez da entrevista, aplicabilidade em diferentes faixas etárias e para analfabetos ⁹⁴. Essas vantagens fazem com que o R24h seja um bom instrumento para realização de pesquisas ⁹⁷.

Destacam-se como vantagens referentes ao diário alimentar, a anotação dos alimentos no momento do consumo e não depende da memória. Tem menor incidência de erro quando preenchido corretamente, afere o consumo atual e identifica o tipo de alimento, preparações e horários corretos de ingestão. Por outro lado, são desvantagens: a alteração do consumo, dificuldade para estimar as porções, exigência de alto nível de motivação, menor adesão por parte dos homens, cômputo das sobras como alimento

ingerido, demanda por mais tempo e a necessidade de conhecimento de medidas caseiras⁹⁴.

Devido à grande variação individual do consumo em relação ao dia-a-dia (variabilidade intraindividual), o R24h aplicado isoladamente não é capaz de detectar todas as alterações. Entretanto, alguns autores propuseram em seus trabalhos a repetição do R24h em períodos alternados com objetivo de reduzir este viés. Dessa forma, além de avaliar o total da ingestão de nutrientes, é possível estimar a dieta habitual dos indivíduos^{95,97,99}.

Bueno e cols. (2010), após utilizarem três R24h aplicados em datas alternadas, concluíram que ao comparar os resultados do R24h com parâmetros bioquímicos, o instrumento pareceu adequado na estimativa do consumo dietético de micronutrientes de crianças e adolescentes⁹⁷.

2.5 EXERCÍCIO FÍSICO NA FC

Segundo Rey (2003), exercício físico é *“toda atividade corporal que tem por fim aprimorar a saúde, corrigir alguma imperfeição ou disfunção orgânica, manter ou aperfeiçoar a forma física”*⁴⁴.

Mesmo sem um claro conhecimento dos mecanismos pelo qual o exercício físico interfere na saúde dos pacientes, crianças e adolescentes com FC apresentam boa resposta terapêutica ao exercício, visto o impacto favorável sobre o prognóstico dos pacientes.¹⁰⁰

Em muitas situações, o exercício é indicado como tratamento para os pacientes com FC devido ao seu efeito positivo na desobstrução das vias aéreas. Isso ocorre em função da diminuição na reabsorção de sódio, induzindo maior liberação de líquido na

superfície das vias aéreas. Desta forma, o aumento da secreção acaba por favorecer a limpeza muco-ciliar²².

Uma revisão sistemática realizada sobre os efeitos do exercício na FC concluiu que o treinamento físico apresenta efeito positivo sobre a função pulmonar¹⁰¹. Pode-se observar também que o exercício melhora a função respiratória e, em longo prazo, retarda a deterioração pulmonar²².

Pesquisa clínica randomizada com três anos de acompanhamento, as crianças nos grupos que fizeram seis meses de exercício apresentaram declínio significativamente menor da função pulmonar¹⁰².

O exercício domiciliar por seis meses proporcionou benefícios duradouros sobre a aptidão física e função pulmonar e os impactos positivos foram observados até um ano após a intervenção¹⁰³.

A prática de exercícios também tem influência sobre a composição corporal dos pacientes. Crianças submetidas a exercício físico de resistência apresentaram ganho de peso e massa livre de gordura superior quando comparadas com pacientes submetidos ao treinamento aeróbico. Mesmo assim, ainda hoje persiste o conceito equivocado de que esses pacientes devido a problemas pulmonares não devem praticar exercícios²¹.

Ora, é importante observar que o sedentarismo associado ao estado catabólico contribuem para o aumento da proteólise do tecido muscular^{72,73}.

A avaliação da prática de exercício físico e atividade física é realizada, atualmente, por questionários, que são instrumentos indiretos. Por outro lado, a avaliação direta do nível de atividade física é realizada com utilização de acelerômetros ou pedômetros, equipamentos que medem o movimento do corpo⁹⁹.

Ainda discutem-se as definições operacionais de sedentarismo adotadas pelos estudos e os métodos utilizados para mensuração da exercício físico¹⁰⁴.

Após revisão sistemática dos estudos epidemiológicos sobre a prática de exercício físico no Brasil. Hallal e cols. (2007) observaram que o critério mais utilizado para a definição de sedentarismo foi prática de atividades físicas inferior a 150 min por semana. Os demais critérios utilizados combinaram diferentes frequência (número de sessões por semana, mês), duração por sessão (10 a 60 min) e intensidade (atividades leves, moderadas, vigorosas) da prática de exercício físico ¹⁰⁴.

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) publicou, em 2008, recomendação de exercício físico para jovens entre 6 e 17 anos. Trata-se de, no mínimo, 60 minutos diários de atividades físicas (p. ex: brincar ao ar livre), envolvendo um nível de esforço moderado/elevado para trabalhar os principais grupos musculares do corpo: pernas, quadris, costas, abdômen, peito, ombros e braços ¹⁰⁵.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estudar a associação entre estado nutricional, perfil inflamatório e prática de exercício físico de crianças e adolescentes com FC.

3.2 Específico

- Avaliar a composição corporal e o consumo alimentar;
- Analisar os marcadores inflamatórios;
- Descrever a prevalência da prática de exercício físico;
- Investigar a associação entre:
 - A composição corporal e o consumo alimentar;
 - A composição corporal e os marcadores Inflamatórios;
 - A composição corporal e a prática de exercício físico;
 - O IMC e consumo alimentar;
 - O IMC e marcadores Inflamatórios;
 - O IMC e prática de exercício físico;

4 MÉTODOS

O presente trabalho é parte integrante da pesquisa intitulada “Associação da concentração de ácidos graxos em eritrócitos com o estado clínico de pacientes pediátricos e adolescentes com fibrose cística, suplementados com óleo rico em ômega-3.”, realizada pelo Departamento de Alimentação e Nutrição do IFF/Fiocruz e o Laboratório de Bioquímica Nutricional do Instituto de Nutrição da UFRJ. Esta pesquisa contou com o apoio financeiro da Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio de Janeiro - Faperj e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Capes.

4.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional transversal com base secundária de dados proveniente da consulta de prontuários e recorte do banco de dados do projeto principal.

4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O universo da amostra foi do tipo censo onde foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico definitivo de Fibrose Cística por dois Testes do Suor (> 60 mEq/L de cloro) e/ou pela presença de pelo menos uma mutação no gene da CFTR, de ambos os sexos com idade de oito a 19 anos atendidos no Ambulatório de Nutrição do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fiocruz (IFF/Fiocruz) nos anos de 2009 e 2010 que participaram do projeto principal.

A faixa etária mínima foi estabelecida em oito anos, por não haver na época da coleta de dados nenhuma fórmula para cálculo do percentual de gordura de pacientes com idade inferior.

Foram excluídos do estudo pacientes que não apresentarem todos os dados disponíveis no prontuário.

4.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada pelo pesquisador no período de abril a junho de 2012, utilizando informações retrospectivas obtidas do Prontuário Médico, rotina do atendimento do Ambulatório de Nutrição e recorte do banco de dados do projeto principal. O Prontuário Médico encontrava-se disponível para consulta no arquivo médico do IFF/Fiocruz.

4.3.1 Variáveis coletadas

- Identificação do paciente: data de nascimento, idade e sexo.
- Tipo de mutação genética.
- Alimentação: 3 recordatórios de 24 horas
- Marcadores inflamatórios: PCR, TNF- α e Interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8).
- Composição corporal: peso, estatura, circunferência do braço (CB), dobra cutânea tricipital (DCT) dobra cutânea subescapular (DCSe) e circunferência muscular do braço (CMB) e área muscular do braço (AMB).
- Dados complementares: estágio de maturação sexual e etnia para equação de Slaughter.
- Prática de exercício físico: frequência, intensidade e tipo de atividade praticada.

4.4 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

4.4.1 Dados Antropométricos

A avaliação nutricional foi realizada pelos profissionais do Ambulatório de Nutrição (médicos e nutricionistas), previamente treinados para esta atividade.

Os dados utilizados para obtenção da classificação do estado nutricional e avaliação da composição corporal foram: peso, estatura, dobra cutânea tricípital (DCT), dobra cutânea subescapular (DCSe), circunferência do braço (CB), circunferência média do braço (CMB), área muscular do braço (AMB), percentual de gordura corporal, massa gorda e massa corporal magra (MCM).

Todos os pacientes foram pesados descalços com roupas leves, em balança antropométrica digital (Líder® LD1050) com graduação de 100g (peso máximo 180kg e mínimo 2kg), e a estatura (cm) em estadiômetro acoplado a balança, com a cabeça ajustada ao plano de Frankfurt.

As DCT e DCSe foram medidas de acordo com as normas propostas por Lohmann e cols. (1989), em adipômetro modelo Cescorf® científico com precisão de 0,1mm. A DCT foi medida com a criança em pé, no braço direito, no ponto médio do braço entre o ponto acromial da escápula e o olécrano da ulna. A DCSe foi medida em um ponto localizado imediatamente abaixo do ângulo inferior da escápula direita, com o ombro e o braço da criança relaxados. As dobras foram medidas por três vezes, sendo considerado o valor médio entre as três medidas.

Os indicadores foram avaliados em percentis e utilizadas como referências as curvas da OMS (2006). Os índices utilizados foram: estatura/idade (E/I) e o índice de massa corporal para idade (IMC/I) calculado pelo peso em quilos dividido pela altura em metros elevado ao quadrado^{106,107}.

O critério para classificação do EN estabelecido pelo Consenso de Nutrição para pacientes pediátricos com FC considera desnutrido o paciente com IMC/I abaixo do p10, em risco nutricional o paciente com IMC entre o percentil (p) 10 e 25, e nutrido aquele com IMC/I igual ou superior ao p25. Foram considerados com baixa estatura para a idade (E/I) os pacientes com valores inferiores ao p5⁶⁸.

Para fins de análise estatística e, em virtude do pequeno número de pacientes envolvidos na amostra, formamos dois grupos de pacientes de acordo com os resultados do diagnóstico de estado nutricional proposto pelos consensos. Primeiro grupo, pacientes eutróficos e segundo grupo, pacientes em risco nutricional ou desnutridos.

Os dados de peso e estatura foram analisados no programa ANTHRO Plus (*Software for assessing growth of the world's children and adolescents*. Geneva: WHO, 2009)

4.4.2 Composição Corporal:

A composição corporal foi calculada utilizando-se equações preditivas propostas por Slaughter (1988), pois levam em consideração a etnia, o estágio de maturação sexual, a idade e o gênero¹⁰⁸.

Tabela 2: Classificação do índice de adiposidade de acordo com a gordura corporal relativa (%) de acordo com Slaughter

Classificação	Meninos	Meninas
Baixo	< 10,0	< 15,0
Ótimo	≥10,0 e ≤ 20,0	≥15,0 e ≤ 25,0
Moderadamente alto	> 20,0 e < 25,0	> 25,0 e < 30,0
Alto	≥ 25,0	≥ 30,0

Adaptado de Lohman¹⁰⁸.

Também foram avaliadas a proteína somática e a gordura subcutânea depositadas no membro superior (braço), para isso foram utilizadas as medidas da CB, DCT para o cálculo da CMB e AMB. Estas foram calculadas segundo as fórmulas:

$$CMB_{(cm)} = CB_{(cm)} - \pi \times [DCT_{(mm)} / 10]$$

$$AMB_{(cm^2)} = CMB^2 / (4 \times \pi)$$

A CMB, AMB e DCT foram analisadas baseadas nas tabelas de referência de acordo com a idade e sexo, para propor a classificação do estado nutricional em risco para desnutrição e risco para sobrepeso e obesidade, abaixo do p5 e acima do p85 e 90, respectivamente ⁶⁵.

Para avaliação do risco para acúmulo de tecido adiposo na região central, foi realizada a razão entre a (DCSe/DCT), com os respectivos pontos de corte: sem risco $\leq 0,75$, em risco para adiposidade abdominal entre 0,76 – 0,99 e adiposidade central elevada $\geq 1,00$ ¹⁰⁹.

4.4.3 Maturação Sexual

A avaliação da maturação sexual foi feita pelo próprio adolescente com auxílio dos médicos do Ambulatório de Nutrição de acordo com os *Estágios de Tanner* do desenvolvimento puberal masculino e feminino ¹⁰⁷.

4.4.4 Avaliação da ingestão alimentar

Para avaliação da ingestão alimentar habitual, foram utilizados dados de 3 recordatórios de 24 horas (R24) aplicados em três dias não consecutivos, com intervalo máximo de três meses, obtido pelos nutricionistas do Ambulatório de Nutrição que utilizaram recursos visuais que auxiliam na estimativa da quantidade de alimentos e das

porções referidas, como utensílios (colheres) e fotos de utensílios (pratos, copos, xícaras e talheres em geral)^{94,95,97}.

O cálculo da média de ingestão de energia, de macronutrientes e de micronutrientes foi obtido utilizando o *software* Nutwin® (programa de apoio à nutrição, versão 1.5, desenvolvido na UNIFESP, 2002). Os dados da tabela de composição de alimentos do *United States Department of Agriculture*, (USDA – acessada em junho de 2011) foram inseridos no software Nutwin® e a composição dos produtos industrializados foi coletada através dos rótulos dos fabricantes. Todo o processo foi feito por dupla digitação.

Os padrões de referência para ingestão de energia, de macronutrientes e de micronutrientes foram, *Human Energy Requirements* da *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) e *Dietary Reference Intakes* (DRI's). Os macronutrientes avaliados foram proteínas, carboidratos e gorduras¹⁵.

Para obtenção do total de ácidos graxos polinsaturados (AGPI) n-6 ingeridos foi utilizada a soma do ácido linoleico (AL) com o ácido araquidônico (AA), e do total de AGPI n-3 a soma do ácido alfa-linolênico (AAL), com EPA mais ácido docosapentaenóico (DPA) e DHA, que foram analisados pelo software Nutwin.

4.4.5 Avaliação da prática de exercício físico e atividade física regular

A avaliação da prática de exercício físico foi realizada utilizando um questionário desenvolvido pelo pesquisador, contendo perguntas sobre a frequência (número de sessões por semanas), duração (minutos por sessão) e tipo de atividade.

O ponto de corte utilizado segue as recomendações do CDC (2008), sendo considerados fisicamente ativas as crianças que atingiram as recomendações de praticar

atividades físicas (p. ex: brincar ao ar livre, jogar bola, pular corda, dançar, correr e outras.) por no mínimo 60 minutos ao dia, cinco vezes na semana¹⁰⁵.

Segundo as recomendações do CDC (2008), “*a quantidade total de atividade física é mais importante para alcançar benefícios para a saúde do que qualquer um dos componentes (frequência, intensidade ou duração) ou combinação específica de atividades (aeróbica, fortalecimento muscular, fortalecimento dos ossos)*”¹⁰⁵.

4.4.6 Marcadores inflamatórios

Os dados dos marcadores inflamatórios foram obtidos no banco do projeto principal. Para análise destes marcadores, a coleta de sangue foi realizada por técnicos do Departamento de Patologia do IFF, por punção venosa, após jejum noturno de doze horas.

A proteína C reativa (PCR) foi dosada por nefelometria no Laboratório de Imunologia do Departamento de Patologia Clínica do IFF. As interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8), TNF- α , foram analisadas pelo método Elisa (*Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay*) no Departamento de Patologia Clínica do IFF por pesquisadores do Laboratório de Biologia Molecular Aplicada.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todo o tratamento estatístico foi realizado nos softwares, SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 20 e “R” versão 2.15.2. A montagem do banco de dados foi realizada no *software* Excel (versão 2010) e logo após os dados foram exportados para o R e SPSS.

Inicialmente os dados foram tratados através da estatística descritiva observando as medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de posição (variância e desvio padrão) para determinar o comportamento das variáveis.

Após a observação dos dados foi realizada regressão univariada para verificar quais as variáveis independentes estão teoricamente associadas a variável dependente, contínua, percentual de gordura (% GORD) e categórica, adequação do IMC segundo os pontos de corte sugeridos no consenso para FC e CMB e AMB.

Desta forma, na regressão univariada para o desfecho percentual de gordura (% GORD), foi realizado o testes “t” de Student ou análise de variância (ANOVA) para calcular a diferença entre as médias das variáveis categóricas.

No caso dos desfechos de adequação para o IMC, CMB e AMB, foram utilizados o teste exato de Fischer para variáveis categóricas e para variáveis contínuas, testes ANOVA, variáveis com distribuição normal e teste de Kruskal-wallis para variáveis sem distribuição normal.

Para realização dos modelos de regressão foram utilizados os seguintes testes: Regressão linear múltipla para o desfecho percentual de gordura, as variáveis incluídas no modelo foram aquelas que atingiram significância estatística de $p \leq 0,20$. Para obtenção do modelo, também foi aplicado o critério de stepwise na seleção de variáveis.

No caso do desfecho adequação do IMC, CMB e AMB foi realizada a regressão logística multinominal univariada e bivariada. O modelo de regressão bivariado para estes desfechos não apresentou resultados significativos. Foi atribuída significância estatística para todos resultados com valores de $p < 0,05$.

Para os desfechos de adequação do IMC, CMB e AMB não foi possível utilizar uma análise de regressão bivariada pelo fato de termos poucas observações. Esta regra procura evitar um falso ajuste causado pelas oscilações que podem ocorrer nas variáveis independentes e que são de difícil detecção nas amostras muito pequenas.

4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi caracterizado por não haver discriminação na seleção dos indivíduos nem exposição a riscos desnecessários, visto que todo o trabalho só utilizará os dados disponíveis nos prontuários. O projeto principal foi submetido e aprovado pelo Comitê Científico e de Ética em Pesquisa do IFF (CEP/IFF) (nº do documento: 0052/07) e cadastrado na Plataforma Brasil (anexo 01). Todos os responsáveis pelos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido do projeto principal (anexo 2). Foi realizado um adendo para coleta de dados referentes a pratica de atividade física (anexo 3). Este projeto também foi submetido ao CEP/IFF e recebeu aprovação, documento CAEE 11393712.1.0000.5269 (anexo 4).

5 RESULTADOS

Foram coletados dados referentes a 46 pacientes, sendo 28 (60,9%) do sexo feminino apresentando média de idade de $11,9 \pm 2,83$ anos.

Na Tabela 3, estão descritas as características gerais dos pacientes da amostra. Nos exames para identificação das mutações genéticas, constatou-se que a maioria dos pacientes (60%) apresentou pelo menos um alelo mutante para $\Delta F508$.

Na avaliação do estado nutricional pelo IMC/I encontrou-se 35,6% dos pacientes desnutridos e 22,2% em risco nutricional e 15,6% com baixa estatura. A prevalência de desnutridos pela CMB e pela AMB foi de 37,8% e 52,2% respectivamente. O depósito de gordura corporal, avaliado pela DCT apresentou-se reduzido em apenas 17,8% dos pacientes e de acordo com a equação de Slaughter, 26,1% dos pacientes estavam com o percentual de gordura inadequado.

Quanto a atividade física, apenas 22,9% dos pacientes atingiu as recomendações para se exercitar por no mínimo 60 minutos, cinco vezes na semana. Os dados sobre o perfil de consumo alimentar demonstraram que a maioria dos pacientes (76,1%) conseguiu atingir a recomendação de 150% da RDA para ingestão de energia.

Tabela 3 – Características clínicas, nutricionais e prática de atividade física em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, (Rio de Janeiro 2009-2010.)

Características clínicas	Resultados ^a
Mutação genética	
ΔF508/ΔF508	5 (11,1)
ΔF508/outro	22 (48,9)
Outras/não identificado	11 (24,4)
Não identificado	7 (15,6)
Função pancreática	
SP	9 (19,6)
IP	37 (80,4)
IMC/I (percentil)	29,2 ± 27,9
< 10	16 (35,6)
10-25	10 (22,2)
> 25	19 (42,2)
E/I (percentil)	
≤ 5	7 (15,6)
> 5	38 (84,4)
DCT (percentil)	
≤ 5	8 (17,8)
> 5	37 (82,2)
DCSe (percentil)	
≤ 5	2 (4,4)
> 5	43 (95,5)
Razão DCSe/DCT	
≤ 0,75	20 (44,4)
0,76 – 0,99	18 (40,0)
≥ 1,00	7 (15,6)
CMB (percentil)	
≤ 5	17 (37,8)
> 5	28 (62,2)
AMB (percentil)	
≤ 5	23 (52,2)
> 5	21 (47,7)
Percentual de gordura	17,9 ± 8,2
Baixo	12 (26,1)
Ótimo	34 (73,9)
Atividade Física(min/semana)	162,2 ± 133,7
< 300	32 (71,1)
≥ 300	13 (22,9)

SP: Suficiência pancreática; IP: Insuficiência pancreática; IMC/I: índice de massa corpórea para idade; E/I: Estatura para idade ; DCT: dobra cutânea tricípital; DCSe: dobra cutânea subescapular;; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço; p5: percentil 5; p10: percentil 10; p25: percentil 25;. ^aValores expressos em média ± dp, em n (%) ou em mediana [valor mínimo e máximo].

Os dados da distribuição de macronutrientes em relação ao VET mostraram que a maioria dos pacientes (54,3%) não atingiu a recomendação para ingestão de lipídeos e mais de 75% destes não conseguiram ingerir quantidades adequadas de AGPI. Por outro lado, o carboidrato foi o macronutriente mais consumido, acima da recomendação por 32,6% dos pacientes (Tabela 4).

Tabela 4 – Consumo alimentar de crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, (Rio de Janeiro 2009-2010.)

	Resultados ^a
VET (% recomendação)	
< 150	11 (23,9)
≥ 150	35 (71,6)
Carboidratos (% do VET)	48,0 ± 6,0
< 40	4 (8,7)
40-50	27 (58,7)
> 50	15 (32,6)
Lipídios (% do VET)	34,9 ± 4,5
< 35	25 (54,3)
35 – 40	16 (34,8)
> 35	5 (10,9)
Proteína (% do VET)	16,9 ± 2,8
< 15	10 (21,7)
15-20	28 (60,9)
> 15	8 (17,4)
AGPI (%/VET)	7,1 ± 3,1
≤ 10	36 (78,2)
> 10	10 (21,7)
W6:W3	8,4 ± 2,4

VET: Valor energético total; AGPI: ácido graxo poli-insaturado; W6:W3: relação de ômega 6 para ômega 3. ^aValores expressos em média ± dp e n (%).

Os valores de PCR, da maioria dos pacientes (66,7%) foram inferiores a 0,5mg/dL (Tabela 5).

Tabela 5 – Marcadores inflamatórios, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009-2010.

Marcadores	Resultados ^a
IL-1 β (pg/mL)	13,85 [0-182,1]
IL-6 (pg/mL)	10,65 [1,1 – 51,4]
IL-8 (pg/mL)	2,35 [0-219,7]
TNF-a (pg/mL)	12,30 [0-337,8]
PCR (mg/dL)	
< 0,5	30 (66,7)
\geq 0,5	15 (33,3)

^aValores expressos em mediana [valor mínimo e máximo] e n (%).

A média do percentual de gordura foi, significativamente diferente entre as categorias das seguintes variáveis, sexo, IMC, DCT, CMB, AMB, prática de atividade física e adequação do consumo de energia (tabela 6).

Tabela 06 – Comparação das médias de percentual de gordura corporal, segundo as categorias das variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no IFF /Fiocruz, (Rio de Janeiro 2009-2010).

Variáveis	Média \pm DP	P
Sexo^t		
Masculino	14,75 \pm 10,13	
Feminino	20,22 \pm 6,68	0,02*
IMC^t		
Risco/desnutrido	13,25 \pm 4,37	
Adequado	24,34 \pm 8,32	<0,05*
DCT^t (percentil)		
\leq 5	12,72 \pm 2,23	
> 5	19,06 \pm 8,78	<0,05*
DCSe^t (percentil)		
\leq 5	15,50 \pm 0,77	
> 5	18,04 \pm 8,53	0,68
CMB^t (percentil)		
\leq p5	13,42 \pm 6,25	
> p5	20,42 \pm 8,41	<0,05*
AMB^t (percentil)		
\leq 5	15,60 \pm 7,34	
> 5	20,67 \pm 8,92	0,04*

*p-valor < 0,05; [#]diferença entre os grupos; ^tTeste *t student*; ^aTeste ANOVA; IMC/I: índice de massa corpórea para idade; E/I: Estatura para idade ; DCT: dobra cutânea tricipital; DCSe: dobra cutânea subescapular; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço; p5: percentil 5; p10: percentil 10; p25: percentil 25; Min: Minutos.

Tabela 06 (continuação)– Comparação das médias de percentual de gordura corporal, segundo as categorias das variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no IFF /Fiocruz, (Rio de Janeiro 2009-2010).

Variáveis	Média ± DP	P
Estatura/Idade[†](percentil)		
≤ 5	13,34±5,87	
> 5	18,78±8,53	0,11
PCR[†]		
≤ 0,5	16,74±8,08	
> 0,5	18,53±8,56	0,50
Atividade física[†] (min/semana)		
< 300	19,67±8,79	
≥ 300	13,53±5,53	0,03*
Energia (Recomendação da FAO, OMS)[†]		
< 150%	25,78±11,30	
≥ 150%	15,69±5,77	0,02*
CHO (% do VET)^a		
< 40	21,52±3,90	0,60
40-50	17,53±8,59	Ref
> 50	18,40±9,31	0,89
LIP (% do VET)^a		
< 35	17,64±7,93	0,97
35 – 40	18,70±10,15	Ref
> 40	19,14±6,31	0,97
PTN (% do VET)^a		
< 15	13,25±3,31 [#]	0,27
15-20	18,42±8,25	Ref
> 20	22,96±10,74 [#]	0,27
		0,04 ^{#*}
AGPI (%/VET)[†]		
≤ 10	18,41±8,53	
> 10	16,27±7,91	0,48
Mutação genética^a		
ΔF508/ΔF508	20,90±5,16	Ref
Não identificado	22,90±9,36	0,97
ΔF508/outro	16,02±9,40	0,62
Outros	18,50±6,47	0,95
Função pancreática[†]		
SP	18,83±7,74	
IP	17,74±8,57	0,74

**p*-valor < 0,05; [#] diferença entre os grupos; [†]Teste *t student*; ^aTeste ANOVA; IMC/I: índice de massa corpórea para idade; E/I: Estatura para idade ; DCT: dobra cutânea tricipital; DCSe: dobra cutânea subescapular; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço; p5: percentil 5; p10: percentil 10; p25: percentil 25; Min: Minutos.

Na tabela 7, são apresentadas as comparações do IMC segundo as categorias das variáveis de interesse. Destaca-se que, a maioria, (69,2 %), dos pacientes em risco ou desnutridos, apresentava reserva de tecido adiposo adequado, segundo a avaliação da DCT. Observou-se também que mais de 95% dos pacientes em risco ou desnutridos, consumiram dietas com VET igual ou superior a recomendação de 150% da, RDA. Neste grupo de pacientes, observou-se uma elevada prevalência (76%), de pacientes, homo ou heterozigotos para mutação do tipo $\Delta F508$.

O VET da dieta foi significativamente maior no grupo de pacientes em risco ou desnutridos (Tabela 7).

O TNF- α e a Il 8 foram as únicas citocinas que foram estatisticamente significativas com o IMC e se apresentaram em maior concentração em pacientes com IMC adequado (Tabela 8).

Tabela 07 – Comparação do IMC com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.

Variáveis	Classificação do índice de massa corporal		P
	Adequado	Risco/Desnutrido	
Sexo^c	N (%)	N (%)	
Masculino	5 (23,6)	12 (46,2)	
Feminino	14 (77,7)	14 (53,8)	0,22
DCT^f (percentil)			
≤ 5	0 (0,0)	8 (30,8)	
> 5	19 (100,0)	18 (69,2)	0,01*
DCSe^f (percentil)			
≤ 5	0 (0,0)	2 (7,7)	
> 5	19 (100,0)	24 (92,3)	0,50

* p -valor $< 0,05$; ^cchi-quadrado; ^f Teste exato de Fischer; DCT: dobra cutânea tricipital; DCSe: dobra cutânea subescapular; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço; p5: percentil 5; p10: percentil 10; p25: percentil 25; Min: Minutos.

Tabela 07 (continuação)– Comparação do IMC com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.

Variáveis	Classificação do índice de massa corporal		P
	Adequado	Risco/Desnutrido	
CMB^c(percentil)	N (%)	N (%)	
≤ 5	2 (10,5)	14 (53,8)	
> 5	17 (89,5)	12 (46,2)	<0,05*
AMB^c(percentil)			
≤ 5	6 (31,6)	17 (68,0)	
> 5	13 (68,4)	8 (32,0)	0,03*
Estatura/Idade^f (percentil)			
≤ 5	0 (0,0)	7 (26,9)	
> 5	19 (100,0)	19 (73,1)	0,01*
PCR^c			
< 0,5	14 (73,7)	16 (61,5)	
≥ 0,5	5 (26,3)	10 (38,5)	0,52
Atividade física^c			
< 300 min/semana	16 (84,2)	16 (64,0)	
≥ 300 min/semana	3 (15,8)	9 (36,0)	0,18
Energia^f (FAO, OMS)^b			
< 150%	9 (47,4)	1 (3,8)	
≥ 150%	10 (52,6)	25 (96,2)	<0,05*
CHO^f (%)			
< 40	3 (15,8)	1 (3,8)	
40-50	10 (52,6)	17 (65,4)	
> 50	6 (31,6)	8 (30,8)	0,43
LIP^f (%)			
< 35	9 (47,4)	15 (57,7)	
35 - 40	7 (36,8)	9 (34,6)	
> 40	3 (15,8)	2 (7,7)	0,69
PTN^f- (%)			
< 15	2 (10,5)	7 (26,9)	
15-20	11 (57,9)	17 (65,4)	
> 20	6 (31,6)	2 (7,7)	0,09
AGP^f (%/VET)			
≤ 10	5 (26,3)	5 (19,2)	
> 10	14 (73,3)	21 (80,8)	0,72
Mutação genética^f			
ΔF508/ΔF508	3 (15,8)	2 (8,0)	
Não identificado	3 (15,8)	3 (12,0)	
ΔF508/outro	5 (26,3)	17 (68,0)	
Outros	8 (42,1)	3 (12,0)	0,03*
Função pancreática^f			
SP	1 (5,3)	7 (26,9)	
IP	18 (94,7)	19 (73,1)	0,11

p-valor < 0,05; ^cchi-quadrado; ^f Teste exato de Fischer; DCT: dobra cutânea tricipital; DCSe: dobra cutânea subescapular; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço; p5: percentil 5; p10: percentil 10; p25: percentil 25; Min: Minutos.

Tabela 8 – Variáveis de interesse segundo as categorias de IMC em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Rio de Janeiro 2009/2010.

Variáveis	Classificação do índice de massa corporal		P
	Adequado	Risco/Desnutrido	
Idade	12,11±2,99	11,84±2,79	0,75
IL-1 α (pg/mL) ^m	17,90 [0,00-168,4]	11,35 [0,00-182,1]	0,29
IL-6 (pg/mL) ^a	14,31±14,51	17,18±14,38	0,51
IL-8 (pg/mL) ^m	10,45 [0,00-219,7]	0,80 [0,00-103,4]	<0,05*
TNF-a (pg/mL) ^m	36,50[0,00-337,8]	5,95[0,00-154,6]	0,02*
CHO (% VET) ^a	46,99±6,28	48,55±5,82	0,39
LIP (%VET) ^a	35,05±4,93	35,07±4,43	0,98
PTN (% VET) ^a	17,95±2,67	16,36±2,81	0,06
AGP ^a	6,72±3,50	7,52±2,88	0,40
W6:W3 ^m	8,12 [6,51-9,54]	8,13[4,08-20,84]	0,17

*p-valor < 0,05; ^aTeste ANOVA, variáveis com distribuição normal – média±desvio padrão; ^kTeste Mann-Whitney, variáveis sem distribuição normal – mediana [min-máximo]

Tabela 09 – Comparação da CMB com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.

Variáveis	Circunferência Muscular do Braço		P
	Adequado	Desnutrido	
Sexo ^c	N %	N %	
Masculino	8 (27,6)	9 (56,3)	
Feminino	21 (74,2)	7 (48,8)	0,10
DCT ^f (percentil)			
≤ 5	3 (10,3)	5 (31,3)	
> 5	26 (89,7)	11 (68,8)	0,11
DCSe ^f (percentil)			
≤ 5	1 (3,4)	1 (6,3)	
> 5	28 (96,6)	15 (93,8)	1,00

*p-valor < 0,05; ^cchi-quadrado; ^f Teste exato de Fischer; DCT: dobra cutânea tricipital; DCSe: dobra cutânea subescapular; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço; p5: percentil 5; p10: percentil 10; p25: percentil 25; Min: Minutos.

Tabela 09 (continuação) – Comparação da CMB com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.

Variáveis	Circunferência Muscular do Braço		P
	Adequado	Desnutrido	
Estatura/Idade^f (percentil)			
≤ 5	3 (10,3)	4 (25,0)	
> 5	26 (89,7)	12 (75,0)	0,22
PCR^c			
< 5	24 (82,8)	6 (37,5)	
≥ 5	5 (17,2)	10 (62,5)	<0,05*
Atividade física^f			
< 300 min/semana	24 (82,8)	8 (53,3)	
≥ 300 min/semana	5 (17,2)	7 (46,7)	0,07
Energia^f (FAO, OMS) ^b			
< 150%	9 (31,0)	1 (6,3)	
≥ 150%	20 (69,0)	15 (93,8)	0,07
CHO^f (%)			
< 40	4 (13,8)	0 (0,0)	
40-50	17 (58,6)	10 (62,5)	
> 50	8 (27,6)	6 (37,5)	0,37
LIP^f (%)			
< 35	14 (48,3)	10 (62,5)	
35 - 40	11 (37,9)	5 (31,3)	
> 40	4 (13,8)	1 (6,3)	0,74
PTN^f - (%)			
< 15	7 (24,1)	2 (12,5)	
15-20	15 (51,7)	13(81,3)	
> 20	7 (24,1)	1(6,3)	0,16
AGP^f (%/VET)			
≤ 10	8 (27,6)	2 (12,5)	
> 10	21 (72,4)	14 (87,5)	0,29
Mutação genética^f			
ΔF508/ΔF508	4 (13,8)	1 (6,7)	
Não identificado	6 (20,7)	0 (0,0)	
ΔF508/outro	10 (34,5)	12 (80,0)	
Outros	9 (31,0)	2 (13,3)	0,03*
Função pancreática^f			
SP	6 (20,7)	2 (12,5)	
IP	23 (79,3)	14 (87,5)	0,69

*p-valor < 0,05; ^cchi-quadrado; ^f Teste exato de Fischer; DCT: dobra cutânea tricipital; DCSe: dobra cutânea subescapular; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço; p5: percentil 5; p10: percentil 10; p25: percentil 25; Min: Minutos.

Tabela 10 – Variáveis de interesse segundo as categorias de CMB em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Rio de Janeiro 2009/2010.

	Adequado	Desnutrido	
Idade	11,87±2,68	12,12±3,21	0,78
IL-1 α (pg/mL) ^m	6,20 [0,00-182,1]	17,55 [0,00-103,2]	0,37
IL-6 (pg/mL) ^a	14,14±14,68	10,71±19,92	0,25
IL-8 (pg/mL) ^m	3,80 [0,00-219,70]	1,85 [0,00-103,40]	0,26
TNF-α (pg/mL) ^m	13,20 [0,00-284,30]	10,55 [0,00-337,80]	0,69
CHO (% VET) ^a	47,09±6,28	49,35±5,35	0,23
LIP (%VET) ^a	35,65±5,17	34,01±3,18	0,25
PTN (% VET) ^a	17,26±2,81	16,63±2,95	0,48
AGP ^a	7,59±3,35	6,47±2,71	0,26
W6:W3 ^m	7,91 [6,24-13,27]	8,58 [4,08-20,84]	0,48

**p*-valor < 0,05; ^aTeste ANOVA, variáveis com distribuição normal – média±desvio padrão; ^mTeste Mann-Whitney, variáveis sem distribuição normal – mediana [min-máximo]

Tabela 11 – Comparação da AMB com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.

Variáveis	Área Muscular do Braço		<i>P</i>
	Adequado	Desnutrido	
Sexo ^c	N (%)	N (%)	
Masculino	6 (28,6)	11 (47,8)	
Feminino	15 (71,4)	12 (52,2)	0,23
DCT ^f (percentil)			
≤ 5	2 (9,5)	5 (21,7)	
> 5	19 (90,5)	18 (78,3)	0,42
DCSe ^f (percentil)			
≤ 5	0 (0,0)	2 (8,7)	
> 5	21 (100,0)	21 (91,3)	0,49

**p*-valor < 0,05; ^cchi-quadrado; ^f Teste exato de Fischer; DCT: dobra cutânea tricipital; DCSe: dobra cutânea subescapular; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço; p5: percentil 5; p10: percentil 10; p25: percentil 25; Min: Minutos.

Tabela 11 (continuação) – Comparação da AMB com as variáveis de interesse, em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009 – 2010.

Variáveis	Área Muscular do Braço		P
	Adequado	Desnutrido	
Estatura/Idade^f (percentil)	N (%)	N (%)	
≤ 5	1 (4,8)	6 (26,1)	
> 5	20 (95,2)	17 (73,9)	0,10
PCR^c			
< 5	18 (85,7)	11 (47,8)	
≥ 5	3 (14,3)	12 (52,2)	0,01*
Atividade física^c			
< 300 min/semana	16 (76,2)	15 (68,2)	
≥ 300 min/semana	5 (23,8)	7 (31,8)	0,74
Energia^f (FAO, OMS) ^b			
< 150%	8 (38,1)	2 (8,7)	
≥ 150%	13 (61,9)	21 (91,3)	0,03*
CHO^f (%)			
< 40	3 (14,3)	1 (4,3)	
40-50	11 (52,4)	15 (65,2)	
> 50	7 (33,3)	7 (30,4)	0,44
LIP^f (%)			
< 35	10 (47,6)	14 (60,9)	
35 - 40	8 (38,1)	7 (30,4)	
> 40	3 (14,3)	2 (8,7)	0,69
PTN^F - (%)			
< 15	6 (28,6)	2 (8,7)	
15-20	10 (47,6)	18 (78,3)	
> 20	5 (23,8)	3 (13)	0,13
AGP^f (%/VET)			
≤ 10	7 (33,3)	3 (13,0)	
> 10	14 (66,7)	20 (87,0)	0,15
Mutação genética^f			
ΔF508/ΔF508	3 (14,3)	2 (9,1)	
Não identificado	4 (19,0)	2 (9,1)	
ΔF508/outro	8 (38,1)	13 (59,1)	
Outros	6 (28,6)	5 (22,7)	0,58
Função pancreática^f			
SP	3 (14,3)	5 (21,7)	
IP	18 (85,7)	18 (78,3)	0,70

**p*-valor < 0,05; ^cchi-quadrado; ^f Teste exato de Fischer; DCT: dobra cutânea tricipital; DCSe: dobra cutânea subescapular; CMB: circunferência muscular do braço; AMB: área muscular do braço; p5: percentil 5; p10: percentil 10; p25: percentil 25; Min: Minutos.

Tabela 12 – Variáveis de interesse segundo as categorias de AMB em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Rio de Janeiro 2009/2010.

Variáveis	Área Muscular do Braço		P
	Adequado	Desnutrido	
Idade ^a	11,65±2,57	12,40±3,04	0,38
IL-1 α (pg/mL) ^m	8,20 [0,00-168,40]	16,70 [0,00-103,20]	0,95
IL-6 (pg/mL) ^a	15,28±14,58	17,08±14,54	0,68
IL-8 (pg/mL) ^m	5,00 [0,00-219,7]	1,30 [0,00-103,40]	0,09
TNF-a (pg/mL) ^m	13,20 [0,00-284,30]	9,70 [0,00-337,80]	0,94
CHO (% VET) ^a	47,34±6,14	48,38±6,11	0,58
LIP (%VET) ^a	35,48±4,34	34,50±4,87	0,49
PTN (% VET) ^a	17,18±2,87	17,11±2,76	0,93
AGP ^a	7,99±3,36	6,50±2,91	0,12
W6:W3 ^m	7,91 [6,24-9,71]	8,20 [4,08-20,84]	0,65

**p*-valor < 0,05; ^aTeste ANOVA, variáveis com distribuição normal – média±desvio padrão; ^mTeste Mann-Whitney, variáveis sem distribuição normal – mediana [min-máximo]

Após realizar a análise de regressão bivariada, as variáveis referentes ao consumo alimentar, atividade física e inflamação que mostraram associação ($p \leq 0,20$) com a variável dependente percentual de gordura corporal, foram incluídas no modelo de regressão linear múltipla (Tabela 14)

Para os desfechos de adequação do IMC, CMB e AMB não foi possível utilizar a análise de regressão bivariada pelo fato de termos poucas observações. Esta regra procura evitar um falso ajuste causado pelas oscilações que podem ocorrer nas variáveis independentes e que são de difícil detecção nas amostras muito pequenas.

Tabela 13 – Análise de regressão bivariada com percentual de gordura corporal como variável dependente, apresentados apenas resultados com significância estatística de $p \leq 0,05$.

Variáveis	Modelo de regressão bivariada		
	B	IC 95%	P
Sexo (feminino)	5.559	[0.602; 10.516]	0.029**
Idade	0.879	[0.018; 1.740]	0.046**
Genética (não identificado)	2.000	[-8.117; 12.117]	0.692
Genética (Δ F508/outros)	-4.923	[-13.200; 3.355]	0.236
Genética (outros)	-2.391	[-11.403; 6.621]	0.595
PCR ($>0,05$)	-1.783	[-7.148; 3.581]	0.506
Il-1 α	0.038	[-0.0120; 0.090]	0.131
Il-6	0.034	[-0.143; 0.2137]	0.696
Il-8	0.047	[-0.017; 0.112]	0.151
TNF α	0.035	[0.006; 0.065]	0.018**
AF (<300 min/sem)	6.145	[0.630; 11.659]	0.030**
Energia (kcal/kg)	-0.094	[-0.146; -0.0426]	0.000**
VET (<150% da RDA)	10.086	[4.815; 15.355]	0.000**
PTN (%)	0.8970	[0.035; 1.758]	0.042**
PTN (< 15% vet)	-4.748	[-10.920; 1.424]	0.128*
PTN (> 20% vet)	4.959	[-1.498; 11.416]	0.129*
LIP (%)	-0.1486	[-0.706; 0.408]	0.594
LIP (< 35% vet)	-0.6292	[-6.191; 4.933]	0.821
LIP (> 40% vet)	0.9775	[-7.852; 9.807]	0.824
CHO (%)	-0.1137	[-0.540; 0.312]	0.594
CHO (< 40% vet)	4.362	[-4.782; 13.506]	0.341
CHO (> 50% vet)	1.237	[-4.384; 6.858]	0.659
AGPI (<10% vet)	-2.141	[-8.221; 3.938]	0.481
AGPI (%)	-0.7619	[-1.543; 0.019]	0.056**
w6:w3	-0.7619	[-1.543; 0.0194]	0.056**

* p -valor < 0,20; ** p -valor < 0,05;

Tabela 14 – Regressão linear múltipla das variáveis com o percentual de gordura corporal. em crianças e adolescentes com Fibrose Cística acompanhados no Instituto Fernandes Figueira/Fiocruz, Rio de Janeiro 2009-2010.

Variáveis	Modelo de regressão linear múltipla		
	B	IC 95%	P
Intercept	11.61746	[-2.999; 26.234]	0.11
Sexo feminino	2.77764	[-1.218; 6.774]	0.16
Idade	0.58662	[-0.165; 1.339]	0.12
IL-8	0.05795	[0.004; 0.111]	0.03*
AF (< 300 min/sem)	6.25808	[1.913; 10.602]	<0,05*
VET (< 150%)	5.51306	[0.348; 10.677]	0.03 *
Energia (kcal/kg)	-0.04288	[-0.097; 0.011]	0.11

**p*-valor < 0,05; Adjusted R-squared: 0.5269

6 DISCUSSÃO

Neste estudo observou-se que a maioria dos pacientes apresentou comprometimento do estado nutricional pelo IMC/I (35,6%) com pouca diferença de prevalência do diagnóstico de desnutrição entre este e a CMB (37,8%). Este resultado foi diferente do encontrado em outro trabalho que demonstrou uma prevalência de desnutrição, 56% maior, quando o critério utilizado foi a CMB⁵.

Entretanto, deve-se levar em conta que o ponto de corte da CMB/I utilizado foi o mesmo para crianças não Císticas, percentil 5, diferentemente do IMC/I que segundo os Consensos se baseiam no percentil 10^{1,68}.

Por outro lado, na avaliação nutricional pela AMB, a prevalência de desnutrição (52,3%), foi 16,7% maior do que aquela avaliada pela CMB (37,8%) mostrando a importância deste indicador no diagnóstico nutricional por composição corporal.

Resultado semelhante foi observado no estudo realizado por Oliveira e cols (2012), em que a diferença entre o diagnóstico de desnutrição foi 17% maior quando realizado por composição corporal. Estes autores utilizaram o ponto de corte para adultos ($IMC < 18,5\text{kg/m}^2$), pois sua amostra foi composta por indivíduos acima de 14 anos e avaliação da composição corporal, foi realizada utilizando as equações de Durnin e Siri¹¹⁰.

Cabe ressaltar que AMB, sem correção da área óssea, superestima a musculatura, quando os resultados são comparados com os dados da avaliação da composição corporal por tomografia computadorizada¹¹¹. Desta forma se essa correção tivesse sido realizada essa prevalência possivelmente ainda seria maior. Este dado é relevante porque a diminuição da massa livre de gordura é o pior marcador do estado

nutricional e considerado fator preditivo de morbi-mortalidade independente da função pulmonar¹¹⁰.

Em contrapartida, a maioria dos pacientes apresentou adequação para o percentual de gordura corporal segundo classificação de Slaughter (73,9%), DCT (82,2%) e para DCSe (95,5%). Estes dados são relevantes sob o ponto de vista da composição corporal, pois sugerem que devido a grande prevalência de comprometimento do estado nutricional pelo IMC/I, estes pacientes apresentam inadequação para a massa corporal magra (MCM), pois preservam tecido gorduroso mesmo quando seu IMC está abaixo do adequado. Este fato confirma que o IMC não tem sensibilidade para identificar se a MCM é baixa.

Como o IMC não identifica os compartimentos corporais, não é capaz de rastrear mudanças sutis da composição corporal, nem a distribuição da gordura corporal⁷⁷. Sendo assim, a avaliação da composição corporal, deve ser implementada como medida de rotina na avaliação nutricional nos serviços de atendimento aos pacientes com FC.

As dobras cutâneas são medidas rápidas e simples para avaliar a composição corporal e tem boa correlação com o raio-X de dupla absorção de energia (dexa) e bioimpedancia¹¹⁰. Deste modo, podemos inferir que a MCM seja o componente inicialmente mais afetado na desnutrição dos pacientes com FC o que sugere um mecanismo de perda de peso semelhante ao da caquexia.

Resultados semelhantes foram encontrados por Bolton et cols (2003)⁷⁷ e sugerem que uma das explicações seja o fato da proteína ser mais bem aproveitada como fonte de energia (gliconeogênese) em resposta ao balanço energético negativo e ao metabolismo intermediário pró-catabólico que induz a proteólise muscular⁷⁷. Outras pesquisas recentes também demonstram que parte significativa dos pacientes com FC

sofre com depleção de MCM. Este dado é importante, pois os autores sugerem uma associação entre a depleção de MCM e doença pulmonar mais severa^{72,73,75,79}.

O mecanismo de perda da massa muscular é complexo, multifatorial e ocorre por diminuição da síntese ou aumento da proteólise. Como a proteína muscular total está em constante síntese e degradação, a alteração nestes mecanismos altera este *turnover* protéico¹¹².

O modelo de regressão obtido neste estudo, com destaque para as variáveis, atividade física, ingestão energética (VET) e IL-8, foi capaz de explicar 52% (R-squared 0,5269) das alterações na composição corporal de nossa amostra. Alguns fatores que não foram avaliados neste estudo podem ter interferido no *turnover* protéico destes pacientes sendo alguns sistêmicos, entre eles, o baixo grau de atividade inflamatória sistêmica com aumento do stress oxidativo, hipoxia crônica ou intermitente com baixa concentração de hormônios anabólicos (testosterona, IGF1) e fatores intramusculares, como inatividade, carga e acidose muscular, concentração de citocinas e radicais livres locais¹¹³.

Devido a estes mecanismos o aumento da ingestão de energia sozinha resulta em aumento da massa de gordura corporal mais do que a massa magra corporal como foi observado neste estudo¹¹⁴.

A inatividade é o fator local mais óbvio por aumentar atividade proteolítica via ubiquitina proteasoma e diminuir a resposta do IGF1. Neste estudo a maioria dos pacientes não atingiu o mínimo recomendado de atividade física e observou-se associação estatisticamente significativa entre MCM e tempo de atividade física.

Por outro lado observou-se que concentração da citocina IL-1 β apesar de apresentar-se mais elevada em pacientes com menor CMB/AMB não foi estatisticamente significativa, isto pode ter acontecido devido ao número reduzido de

pacientes ou porque as concentrações plasmáticas podem não refletir concentrações em miócitos esqueléticos.

O sistema ubiquitina dependente de cálcio e ATP é a principal via do sistema proteolítico. As citocinas reduzem diretamente a massa muscular ativando o factor nuclear kappa beta (NF-kB), fator de transcrição, necessário para expressão de vários genes pró-inflamatórios e inibem o inibidor do fator nuclear KB e iniciam a degradação muscular. Livre do inibidor, o NF-kB pode translocar no núcleo, ligar no DNA e regular a transcrição de muitos genes que codificam inflamação e moléculas de crescimento muscular¹¹⁴.

Além disso, as citocinas pro-inflamatórias locais também podem exercer parte do efeito negativo na massa muscular por aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) que induzem a proteólise muscular. Outra ação das citocinas pro-inflamatórias é a supressão da ação do IGF1, estimulador da síntese proteica muscular¹¹⁴.

Cabe ressaltar que apesar deste estudo não apresentar associação significativa entre a CMB com ingestão energética (Tabela 11) observou-se que pacientes que ingeriram mais calorias tinham menor CMB, isto está de acordo com estudos que falham em demonstrar o efeito da intervenção nutricional na massa muscular de paciente caquéticos o que torna difícil concluir o efeito do desequilíbrio energético no processo da depleção muscular¹¹⁴.

Outro achado interessante neste estudo foi que a média da razão DCSe/DCT (meninos $0,80 \pm 0,21$ e meninas $0,80 \pm 0,17$), foi muito próxima a encontrada por Ricardo e cols (2009)¹¹⁵, numa população de escolares obesos (meninos $0,87 \pm 0,30$ e meninas $0,87 \pm 0,25$). Isso demonstra que em nossa amostra, embora ocorra uma grande

prevalência de desnutrição, nossos pacientes apresentam um perfil de distribuição da gordura corporal semelhante ao de escolares obesos.

Este resultado está de acordo com os dados de Panagopoulou e cols (2008) que encontrou acúmulo de gordura na região abdominal em pacientes com FC e sugeriram que os fatores responsáveis seriam a inflamação crônica, corticoterapia, inatividade física, diminuição relativa de hormônio de crescimento ou anabólicos. Este autor também observou que o paciente desnutrido tendeu a ter mais gordura de distribuição central com maior tecido adiposo visceral e diminuição da concentração de adiponectina devido a síndrome de lipodistrofia *like*. Este fato é bastante preocupante devido ao risco de doenças cardiovasculares que deve ser considerado em razão do aumento na sobrevivência destes pacientes¹¹⁶.

Somente 15% dos nossos pacientes apresentou baixa estatura, segundo Giuseppe e cols (2012)¹¹⁷, a baixa estatura é um marcador independente de mortalidade em pacientes com FC. Isso ocorre porque, mesmo antes do paciente ser diagnosticado com déficit de crescimento, nota-se diminuição da MCM¹¹⁷.

Todos os pacientes deste estudo classificados com baixa estatura, também eram desnutridos ou estavam em risco nutricional, isso confirma que a estatura também foi um bom marcador para EN.

Um estudo de composição corporal por DEXA, em pacientes fibrocísticos, demonstrou que a baixa estatura se relacionou com a MCM e não com o IMC¹¹⁸. Na pesquisa de Assael e cols (2009)¹¹⁹, os pacientes com clínica mais grave de FC apresentaram redução da velocidade de crescimento em idade precoce, antes mesmo de um claro declínio da função pulmonar¹¹⁹.

A baixa estatura interfere na sobrevida devido a sua influência no crescimento e desenvolvimento pulmonar⁷⁴. Mas não podemos esquecer que ela também pode ser devido a desnutrição intrauterina ou crônica.

Apenas 22,9% dos pacientes estudados praticavam atividades físicas de acordo com a recomendação do CDC (2008). Isto pode ser explicado porque para compensar o aumento do metabolismo energético de repouso que ocorre nestes pacientes, eles restringem a atividade física para diminuir o gasto energético. Outro motivo seria o conceito equivocado de que estes pacientes não devam praticar exercícios por causa da doença pulmonar. Além disso, recentemente foi demonstrada a presença da CFTR no retículo sarcoplasmático do músculo esquelético que pode contribuir para a intolerância ao exercício e a atrofia muscular^{120,121}.

Segundo o *guideline* de AF proposto pelo do CDC “*a quantidade total de atividade física é mais importante para alcançar benefícios para a saúde do que qualquer um dos componentes (frequência, intensidade ou duração) ou combinação específica de atividades (aeróbica, fortalecimento muscular, fortalecimento dos ossos)*”.

De acordo com o resultado da regressão linear múltipla (tabela 16), a inadequação para atividade física, foi capaz de prever o percentual de gordura corporal dos pacientes ($\beta = 6,258$; $p < 0,01$). Isso reforça a hipótese de que não praticar atividade física, pode piorar a condição de saúde dos pacientes, pois não contribui para manutenção da MCM^{122,123}.

Este resultado é relevante, pois já está bem estabelecido na literatura que a prática regular de AF, nestes pacientes, é capaz de melhorar o quadro clínico^{124,22}. Vários estudos demonstram que a intolerância ao exercício está associado à redução da função pulmonar, EN, capacidade de exercer atividade diária, infecção e inflamação pulmonar crônica^{125,126,127,128,129,130,131}.

Segundo Tiffany e cols (2011)²², a prática de AF melhora a limpeza mucociliar, a função pulmonar em curto prazo e impede declínio do comprometimento pulmonar em longo prazo. De acordo com Chaves e cols (2007)¹³², a prática de exercício aeróbico e treinamento de força muscular melhoram a desobstrução da árvore brônquica, diminuem a queda progressiva da função pulmonar, aumentam a massa muscular e a resistência ao exercício, promovem o desenvolvimento ósseo e melhoram a autoestima e a qualidade de vida. Um dos potenciais efeitos terapêuticos do exercício de força é diminuir a atividade do sistema ubiquitina¹¹⁴.

A medida da capacidade física é preditora de sobrevivência para crianças e adultos com FC^{133,134}.

Outro dado de relevância foi que a PCR associou-se negativamente com a capacidade de exercício, possivelmente por sua relação com o comprometimento da MCM como observado neste estudo¹³¹.

Com relação à ingestão energética a maioria dos pacientes (76,1%) conseguiu atingir as recomendações propostas pelos consensos (150% da RDA). Entretanto, mesmo com a elevada prevalência desta adequação, nesta amostra, o total de pacientes desnutridos e em risco nutricional demonstrou que a ingestão alimentar pode ter sido inferior aos requerimentos, devido a alta demanda energética pela doença pulmonar. Allen e cols. (2003)¹³⁵, sugerem também que o próprio defeito no gene da CFTR pode elevar o gasto energético de repouso dependendo do tipo de mutação¹³⁵. O outro motivo seria a patogênese da desnutrição na FC ser semelhante ao da caquexia como já mencionado anteriormente.

Devido à elevada prevalência de adequação do consumo energético, podemos sugerir que a maioria dos pacientes não desenvolveu anorexia. Schmitt-Grohé e cols (2006)¹³⁶, também não encontraram dados que indicassem anorexia em um estudo

com pacientes FC. Segundo este autor, na FC a interação entre anorexia e perda de peso associada a citocina não parece ser aplicada no período livre de exacerbação nos pacientes com doença moderada¹³⁶.

Alguns estudos apontam efeitos da IL-1 β , IL-6 e do TNF- α sobre a anorexia^{20,137,138}. Entretanto já existem artigos que não associam anorexia ao TNF- α ³⁵. Além disso já é atribuída uma ação antiinflamatória a IL-6¹³⁹.

Em contrapartida, os únicos resultados que diferiram entre os grupos, com adequação nutricional e risco nutricional /desnutrido, foram da IL-8 e do TNF- α , estes estavam significativamente mais elevados no primeiro grupo.

O percentual de ingestão de macronutrientes em relação ao VET não seguiu a mesma proporção de adequação que a ingestão energética.

O consumo de carboidrato ficou acima da recomendação em aproximadamente 32% da amostra, seguindo as tendências de comportamento alimentar dos brasileiros, definida pelo consumo elevado de carboidratos simples e reduzido de complexos¹⁴⁰. Isso demonstra que este grupo de pacientes também incorpora os novos padrões de consumo alimentar.

Com relação a ingestão de lipídeos, 54,3% dos pacientes não consumiu a quantidade recomendada. Esta inadequação também pode ser uma das causas responsáveis pela alta prevalência de desnutridos neste estudo. Uma vez que o estudo clássico de Corey et cols. (1988), demonstrou, que a diferença de sobrevivência média em dois centros de referência (Boston e Toronto), foi explicada pelo melhor estado nutricional, em função do maior aporte nutricional de lipídeos⁷¹

Quando analisamos o consumo de AGPI n-6 e n-3, observou-se que a relação n6/n3 de 8:1, esta de acordo com o recomendado admitindo-se que a relação possa variar de 5:1 a 10:1^{141,142}. Esse equilíbrio é importante devido as famílias de AGPI n-3

e n-6 competirem entre si pelas vias metabólicas de alongamento e dessaturação das cadeias destes AG, uma vez que compartilham dos mesmos sistemas enzimáticos¹⁴³.

Entretanto, apesar da relação satisfatória, a ingestão total de lipídeos pela maioria dos pacientes foi insatisfatória, significando que não ingeriram o aporte adequado dos AGPI n3 e n6.

Estudos em pacientes com FC demonstraram que o desequilíbrio no perfil de ácidos AGPI, no plasma e nos tecidos, com redução do LA e do DHA e aumento do AA, podem desencadear o mecanismo responsável pela inflamação e o desenvolvimento precoce da doença pulmonar^{63,144}. Uma vez que esses AGPI, originam precursores de moléculas regulatórias, eicosanóides ou citocinas (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos), consideradas potentes mensageiros envolvidos em numerosos processos fisiológicos, como os inflamatórios^{63,145}.

Por isso a importância dos pacientes com FC receberem a orientação de aumentar o consumo de EPA e DHA, por meio da ingestão de peixes gordos e óleos de peixe na tentativa de diminuir a resposta inflamatória e síntese de citocinas pró-inflamatórias¹⁴⁵.

Conforme os resultados apresentados na tabela 5 verificamos que em alguns pacientes não foi possível identificar as citocinas no soro. Este achado está de acordo com os encontrados por Wolter e cols (1999)¹⁴⁶. De acordo com Sagel, Scott D (2003)¹⁴⁷, as concentrações circulantes de PCR, IL-6, IL-8 e TNF- α , são marcadores bem conhecidos de inflamação sistêmica na FC¹⁴⁷. Uma explicação seria que os pacientes avaliados estavam clinicamente estáveis como demonstrado pela concentração de PCR menor que 0,5mg/dL na maior parte dos pacientes (71,1%). Entretanto é importante observar que a PCR só é capaz de demonstrar uma reação inflamatória inicial, quando outros fatores clínicos são equívocos¹⁴⁸.

Assim, a dosagem da PCR, sem múltiplas medidas, torna-se insuficiente para avaliar a atividade inflamatória do paciente por um período maior de tempo, pois esta é passível de variações. Além disso, os pacientes em uso de ibuprofeno e azitromicina não foram excluídos do estudo. Entretanto observou-se que a concentração de PCR foi maior que 0,5 mg/dL naqueles pacientes considerados desnutridos pela CMB e AMB. Desta forma sugere-se que a PCR pode ser considerada como indicador de prognóstico de desnutrição, entretanto esta afirmação deve ser confirmada.

Por outro lado, a ausência de citocinas no soro, pode ser devido ao fato que em algumas situações elas ficam compartimentalizadas, como por exemplo, nos pulmões e não tem suas concentrações detectadas no sangue¹¹³.

Desta forma os resultados deste estudo sugerem que a concentração de citocinas circulantes pode não ser o melhor modo para avaliar a intensidade da inflamação. Além disso a presença dos receptores solúveis e inibidores naturais que podem modular sua bioatividade¹¹³. As citocinas inflamatórias também podem exercer parte dos seus efeitos negativos, aumentando a geração de espécies de radicais livres¹⁴⁹. Entretanto este dado que não foi avaliado neste estudo.

Outro fato a ser considerado é que a medida das citocinas foi realizadas em um único momento. Segundo Dufresne e cols (2009)¹¹³, o marcador ideal, seria aquele que refletisse o grau de inflamação ao qual o paciente foi exposto no curso da doença, como acontece com a hemoglobina glicada, no caso da medição da glicemia.

Resultados semelhantes ao deste estudo com relação as medidas dos marcadores inflamatórios não foram encontrados na literatura e a faixa de variação das medidas foi muito grande^{110,136,113}. Esta discrepância de valores também pode ocorrer pela compartimentalização das citocinas ou métodos de dosagens.

O valor médio da IL-8 foi significativamente maior no grupo de pacientes eutróficos. Esta citocina foi a única que no modelo de regressão linear múltipla, apresentou associação estatisticamente significativa com o percentual de gordura corporal. Apesar do desenho de estudo utilizado neste trabalho não nos permitir fazer inferências sobre a relação de causa e efeito entre a IL-8 e o percentual de gordura corporal, os dados sugerem uma relação significativa entre estas variáveis. Baseados neste fato, podemos sugerir que as concentrações elevadas de IL-8 no soro dos pacientes eutróficos estudados, estão mais associadas ao percentual de tecido adiposo e do que a resposta inflamatória.

Resultados de outros trabalhos reforçam esta hipótese sobre a associação entre IL-8 e percentual de gordura dos pacientes estudados. De acordo com Bruun e cols (2004)¹⁵⁰, houve aumento significativo na liberação da IL-8 entre os indivíduos com IMC mais elevado. Strackowski e cols (2002)¹⁵¹, também encontraram maior concentração de IL-8 de acordo com a classificação mais elevada do IMC. Estes trabalhos foram realizados com indivíduos adultos, comparando pacientes com sobrepeso *vs* obesos e eutróficos *vs* obesos, respectivamente^{151,152}.

Segundo os resultados de Erbağci e cols (2001)¹⁵³, as concentrações circulantes de IL-8 foram correlacionados com o aumento do IMC em crianças e adolescentes com DM tipo I, sugerindo, o tecido adiposo como um local importante para produção desta citocina¹⁵³.

Reforça esta especulação o fato de que só o TNF- α diferiu significativamente entre os grupos de pacientes classificados como eutróficos e risco/desnutrido. Ainda neste contexto, verificamos que a maior parte, 66,7%, dos pacientes estudados possuíam a prova inflamatória negativa segundo os resultado da PCR (tabela 5).

Estudos demonstram que a elevação das concentrações séricas da IL-1 β , IL-6 e do TNF- α , poderia atuar diretamente no metabolismo muscular acelerando o processo de proteólise e conseqüentemente alterar a composição corporal^{18,59}. Descartamos esta hipótese neste trabalho pois os níveis de IL-1 β e a IL-6, não diferiram significativamente entre os grupos avaliados pela CMB e AMB como adequados e desnutridos.

Também pode-se descartar a hipótese para proteólise de tecido muscular mediada pela Resistência periférica a Insulina (RI), induzida por ação do TNF- α ¹⁵⁴. Porque o TNF- α estava significativamente mais elevado no grupo de pacientes adequados para o estado nutricional e segundo Wieser e cols. (2013)¹⁵⁵ o TNF- α parece não atuar sobre a RI.

7 CONCLUSÕES

Diante dos resultados deste estudo conclui-se que a avaliação do estado nutricional por composição corporal é o método mais sensível e que o compartimento corporal mais acometido foi a MCM principalmente por análise da AMB. A utilização deste marcador como critério de classificação do estado nutricional para crianças com FC na prática clínica, deve ser avaliada posteriormente através de mais estudos.

Nossos dados também revelaram que os pacientes preservaram tecido gorduroso mesmo quando seu IMC estava abaixo do adequado. Deste modo, podemos inferir que a MCM seja o componente inicialmente mais afetado na desnutrição dos pacientes com FC o que sugere um mecanismo de perda de peso semelhante ao da caquexia.

A elevação da ingestão calórica, mesmo quando de acordo com os consensos de Nutrição em FC, não foi capaz de preservar a MCM dos nossos pacientes, sugerindo que a complexidade da patogênese da desnutrição na FC assemelha-se a da caquexia como citado anteriormente. Neste sentido, ainda existe um grande desafio no campo da nutrição dos pacientes com FC, precisa-se determinar se é possível através de um protocolo mais agressivo, sob o ponto de vista da ingestão calórica, reverter ou minimizar o quadro de desnutrição.

As citocinas com exceção da IL-8 não se relacionaram com o estado nutricional, sugerindo que a dosagem sérica pode não refletir o grau de inflamação sistêmica. A associação positiva da IL-8 com o percentual de gordura corporal pode estar mais associada ao tecido adiposo visceral do que a inflamação sistêmica da FC. Uma vez que apesar do percentual de gordura corporal ser normal na maioria dos pacientes a medida da razão DSE/DCT (40% em risco e 15,6% com obesidade abdominal) sugere uma

distribuição maior de gordura na região do abdome chamando atenção para o acúmulo de gordural visceral.

A PCR se revelou um marcador de desnutrição e é um exame fácil de ser realizado. A maioria dos pacientes desnutridos segundo a AMB e CMB possuía a medida da PCR superior a 0,5 mg/dL. Entretanto, devido ao tamanho da amostra esta afirmação deve ser confirmada em outros estudos.

A estatura também foi um bom marcador para EN nesta população. Todos os pacientes clasificados com baixa estatura, também eram desnutridos ou estavam em risco nutricional.

Outra observação importante, foi o fato de que mesmo quando a ingestão calórica atingiu ou superou as recomendações, houve um importante desequilíbrio na distribuição de macronutrientes. No caso dos lipídeos, apesar da razão de ingestão de n6/n3 ser adequada, o consumo total ainda é menor do que o recomendado. Também se identificou que a tendência de comportamento alimentar contemporâneo, caracterizada pelo maior consumo relativo de carboidratos, foi a principal alteração qualitativa observada em nossa amostra. O aumento da sobrevida abre novas perspectivas no cuidado desses pacientes, isso incluiu, o impacto que a alimentação desequilibrada traz para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis.

A importância da pratica de atividade física regular para esta população foi evidenciada por sua associação negativa com o percentual de gordura corporal e positiva com a MCM. Desta forma, na FC também deve ser dada maior atenção aos fatores ambientais como a pratica da atividade física e a ingestão alimentar principalmente de lipídeo tanto para o tratamento nutricional da própria doença como para prevenção de doenças cardiovasculares.

8 REFERÊNCIAS

1. Sinaasappel, M. *et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibros.* **1**, 51–75 (2002).
2. O'Sullivan, B. P. & Freedman, S. D. Cystic fibrosis. *Lancet* **373**, 1891–904 (2009).
3. Steinkamp, G. & Wiedemann, B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* **57**, 596–601 (2002).
4. Ziegler, B., Rovedder, P. M. E., Dalcin, P. de T. R. & Menna-Barreto, S. S. Padrões ventilatórios na espirometria em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística. *J. Bras. Pneumol.* **35**, 854–859 (2009).
5. Chaves, C. R. M. de M., Britto, J. A. A. de, Oliveira, C. Q. de, Gomes, M. M. & Cunha, A. L. P. da. Associação entre medidas do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com fibrose cística*. *J Bras Pneumol.* **35**, 409–414 (2009).
6. Morrow, B. M., Argent, A. C., Zar, H. J. & Westwood, A. T. R. Improvements in lung function of a pediatric cystic fibrosis population in a developing country. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **84**, 403–409 (2008).
7. Kalnins, D. & Wilschanski, M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Des. Devel. Ther.* **6**, 151–61 (2012).
8. Von Haehling, S. & Anker, S. D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* **1**, 1–5 (2010).
9. 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. *J. Cyst. Fibros.* **1**, 276–80 (2002).
10. Pencharz, P. B. & Durie, P. R. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin. Nutr.* **19**, 387–94 (2000).
11. Elizur, A., Cannon, C. L. & Ferkol, T. W. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest* **133**, 489–95 (2008).
12. Freedman, S. D., Shea, J. C., Blanco, P. G. & Alvarez, J. G. Fatty acids in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **6**, 530–2 (2000).
13. Ionescu, A. A. *et al.* The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **5**, 105–12 (2006).
14. Garófolo, A. & Petrilli, A. S. Balanço entre ácidos graxos ômega-3 e 6 na resposta inflamatória em pacientes com câncer e caquexia. *Rev. Nutr.* **19**, 611–621 (2006).

15. Almeida, V. V. De *et al.* Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Rev. Nutr.* **19**, 761–770 (2006).
16. Courtney, J., Ennis, M. & Elborn, J. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **3**, 223–231 (2004).
17. Konstan, M. W. & Berger, M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. *Pediatr. Pulmonol.* **24**, 137–42; discussion 159–61 (1997).
18. Argilés, J. M., Busquets, S. & López-Soriano, F. J. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **6**, 401–6 (2003).
19. Leemans, J. C., Vervoordeldonk, M. J. B. M., Florquin, S., van Kessel, K. P. & van der Poll, T. Differential role of interleukin-6 in lung inflammation induced by lipoteichoic acid and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **165**, 1445–50 (2002).
20. Langhans, W. Anorexia of infection: current prospects. *Nutrition* **16**, 996–1005 (2000).
21. Selvadurai, H. C. *et al.* Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* **33**, 194–200 (2002).
22. Dwyer, T. J., Elkins, M. R. & Bye, P. T. P. The role of exercise in maintaining health in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **17**, 455–60 (2011).
23. Rozov, T., Cunha, M. T., Nascimento, O., Quittner, A. L. & Jardim, J. R. Validação lingüística dos questionários de qualidade de vida em fibrose cística. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **82**, 151–156 (2006).
24. Filho, L. V. R. F. da S., Reis, F. J. C. & Damaceno, N. *Registro Brasileiro de Fibrose Cística - 2010*. (2010). at <http://www.gbefc.org.br/gbefc/estudo_gbefc_2010.pdf>
25. Farrell, P. M. *et al.* Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **168**, 1100–8 (2003).
26. Alvarez, A. E., Hessel, G. & Bertuzzo, C. S. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **371–379** (2004).
27. Foundation, C. F. Cystic Fibrosis Foundation - 2011 Patient Registry Annual Data Report. (2011).
28. Report, A. D. ECFS Patient Registry. (2009).

29. Manna, T. Della & Setian, N. Cystic fibrosis-related diabetes: a frequent comorbidity. *Arq. Bras.* (2008). at <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n2/06.pdf>>
30. Morales, M. M. *et al.* Both the wild type and a functional isoform of CFTR are expressed in kidney. *Am. J. Physiol.* **270**, F1038–48 (1996).
31. 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. *J. Cyst. Fibros.* **7**, 15–22 (2008).
32. Salvatore, D. *et al.* An overview of international literature from cystic fibrosis registries 2. Neonatal screening and nutrition/growth. *J. Cyst. Fibros.* **9**, 75–83 (2010).
33. Gaspar, M. C. A. *et al.* Resultado de intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. *J. Pediatr. (Rio. J.)*. **78**, 161–170 (2002).
34. Faria, E. J. De *et al.* Associação entre deficiência de alfa-1-antitripsina e a gravidade da fibrose cística. *J. Pediatr. (Rio. J.)*. 485–490 (2005).
35. Olveira, G. *et al.* Fatty Acid Supplementation Improves Respiratory, Inflammatory and Nutritional Parameters in Adults with Cystic Fibrosis. *Arch. Bronconeumol. (English Ed.)* **46**, 70–77 (2010).
36. Matel, J. L. & Milla, C. E. Nutrition in cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **30**, 579–586 (2009).
37. Hoffman, L. R. & Ramsey, B. W. Cystic fibrosis therapeutics: the road ahead. *Chest* **143**, 207–13 (2013).
38. Rowe, S. M. *et al.* Progress in cystic fibrosis and the CF Therapeutics Development Network. *Thorax* **67**, 882–90 (2012).
39. Cohen-Cyberknoh, M., Shoseyov, D. & Kerem, E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 1463–71 (2011).
40. Kumar, V., Abbas, A. K. & Fausto, N. *Patologia: Bases Patológicas das Doenças*. 426–428 (Elsevier, 2005).
41. Guyton, A. C. & Hall, J. E. in 874–75 (2006).
42. Gaskin, K. J., Durie, P. R., Lee, L., Hill, R. & Forstner, G. G. Colipase and lipase secretion in childhood-onset pancreatic insufficiency. Delineation of patients with steatorrhea secondary to relative colipase deficiency. *Gastroenterology* **86**, 1–7 (1984).
43. Dodge, J. A. & Turck, D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **20**, 531–546 (2006).
44. Rey, L. *Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde*. 243 (2003).

45. Feigelson, J., Girault, F. & Pecau, Y. Gastro-oesophageal reflux and esophagitis in cystic fibrosis. *Acta Paediatr. Scand.* **76**, 989–90 (1987).
46. Fried, M. D. *et al.* The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. *J. Pediatr.* **119**, 913–6 (1991).
47. Valsman, N. *et al.* Effect of salbutamol on resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* **111**, 137–139 (1987).
48. Tirouvanziam, R. *et al.* Inflammation and infection in naive human cystic fibrosis airway grafts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **23**, 121–7 (2000).
49. Weber, A. J., Soong, G., Bryan, R., Saba, S. & Prince, A. Activation of NF-kappaB in airway epithelial cells is dependent on CFTR trafficking and Cl⁻ channel function. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **281**, L71–8 (2001).
50. Salva, P. S., Doyle, N. A., Graham, L., Eigen, H. & Doerschuk, C. M. TNF-alpha, IL-8, soluble ICAM-1, and neutrophils in sputum of cystic fibrosis patients. *Pediatr. Pulmonol.* **21**, 11–9 (1996).
51. Khan, T. Z. *et al.* Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **151**, 1075–82 (1995).
52. Bonfield, T. L. *et al.* Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **13**, 257–61 (1995).
53. Barnes, P. J. & Karin, M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.* **336**, 1066–71 (1997).
54. Donaldson, S. H. *et al.* Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* **354**, 241–50 (2006).
55. Richman-Eisenstat, J. Cytokine soup: making sense of inflammation in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* **21**, 3–5 (1996).
56. Soeters, P. B. & Schols, A. M. W. J. Advances in understanding and assessing malnutrition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **12**, 487–94 (2009).
57. Ramsey, B. W., Farrell, P. M. & Pencharz, P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The Consensus Committee. *Am. J. Clin. Nutr.* **55**, 108–16 (1992).
58. Elborn, J. S., Cordon, S. M., Western, P. J., Macdonald, I. A. & Shale, D. J. Tumour necrosis factor-alpha, resting energy expenditure and cachexia in cystic fibrosis. *Clin. Sci. (Lond)*. **85**, 563–8 (1993).
59. Mitch, W. E. & Goldberg, A. L. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1897–905 (1996).

60. Al-Turkmani, M. R., Freedman, S. D. & Laposata, M. Fatty acid alterations and n-3 fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty Acids* **77**, 309–18 (2007).
61. Calder, P. C. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **36**, 433–46 (2003).
62. Keen, C. *et al.* Supplementation with Fatty acids influences the airway nitric oxide and inflammatory markers in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* **50**, 537–544 (2010).
63. Coste, T. C. *et al.* An overview of monitoring and supplementation of omega 3 fatty acids in cystic fibrosis. *Clin. Biochem.* **40**, 511–20 (2007).
64. Cuppari, L. *Nutrição clínica no adulto*. 89–115 (2007).
65. Tirapegui, J. & Ribeiro, S. M. L. *Avaliação nutricional: teoria e prática*. 220–234 (2009).
66. De Mello, E. D. O que significa a avaliação do estado nutricional. *J Pediatr (Rio J)* **78**, 357–8 (2002).
67. Kalnins, D. *et al.* Failure of conventional strategies to improve nutritional status in malnourished adolescents and adults with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* **147**, 399–401 (2005).
68. Borowitz, D., Baker, R. D. & Stallings, V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **35**, 246–59 (2002).
69. Lai, H. J. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **12**, 422–7 (2006).
70. Milla, C. E. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin. Chest Med.* **28**, 319–30 (2007).
71. Corey, M., McLaughlin, F. J., Williams, M. & Levison, H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J. Clin. Epidemiol.* **41**, 583–591 (1988).
72. Ionescu, A. A. *et al.* Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **162**, 789–94 (2000).
73. Ionescu, A. A. *et al.* Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **165**, 495–500 (2002).
74. Simon, M. I. S. dos S., Drehmer, M. & Menna-Barreto, S. S. Associação entre o estado nutricional e a ingestão dietética em pacientes com fibrose cística. *J. Bras. Pneumol.* **35**, 553–563 (2009).

75. Wells, G. D. *et al.* Assessment of body composition in pediatric patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* **43**, 1025–32 (2008).
76. 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* **21**, 1087–94 (2005).
77. Bolton, C. E., Ionescu, a a, Evans, W. D., Pettit, R. J. & Shale, D. J. Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis. *Thorax* **58**, 885–9 (2003).
78. Sharma, R. *et al.* Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* **56**, 746–50 (2001).
79. Moriconi, N. *et al.* Body composition and adiponectin serum concentrations in adult patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 1586–90 (2006).
80. McNaughton, S. A., Shepherd, R. W., Greer, R. G., Cleghorn, G. J. & Thomas, B. J. Nutritional status of children with cystic fibrosis measured by total body potassium as a marker of body cell mass: lack of sensitivity of anthropometric measures. *J. Pediatr.* **136**, 188–94 (2000).
81. Pietrobelli, A., Wang, Z. & Heymsfield, S. B. Techniques used in measuring human body composition. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **1**, 439–48 (1998).
82. Plourde, G. The role of radiologic methods in assessing body composition and related metabolic parameters. *Nutr. Rev.* **55**, 289–96 (1997).
83. Marín, V. B. *et al.* Energy expenditure, nutrition status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Nutrition* **20**, 181–6 (2004).
84. Fiates, G. M. R., Barbosa, E., Auler, F., Feiten, S. F. & Mirada, F. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. *Rev. Nutr.* **14**, 95–101 (2001).
85. Lai, H. C., Corey, M., FitzSimmons, S., Kosorok, M. R. & Farrell, P. M. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. *Am. J. Clin. Nutr.* **69**, 531–8 (1999).
86. Macdonald, A. Nutritional management of cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 81–87 (1996).
87. Cardoso, A. L., Gurmini, J., Spolidoro, J. V. N. & Nogueira, R. J. N. Nutrição e fibrose cística. *Rev Bras Nutr Clin* **22**, 146–54 (2007).
88. 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. *Am. J. Clin. Nutr.* **69**, 127–34 (1999).

89. Koletzko, S. & Reinhardt, D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum. Dev.* **65 Suppl**, S53–61 (2001).
90. MacDonald, A. The diet in cystic fibrosis: why is it important? *Curr. Paediatr.* **10**, 155–161 (2000).
91. Rosa, F. R., Dias, F. G., Nobre, L. N. & Morais, H. A. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. *Rev. Nutr.* **21**, 725–737 (2008).
92. Stallings, V. a, Stark, L. J., Robinson, K. a, Feranchak, A. P. & 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.* **108**, 832–9 (2008).
93. James, M. J., Gibson, R. A. & Cleland, L. G. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production1. *Am. J. Clin. Nutr.* **71**, 343S–348S (2000).
94. Fisberg, R. M., Marchioni, D. M. L. & Colucci, A. C. A. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* **53**, 617–24 (2009).
95. Barbosa, K., Rosado, L. L., Franceschini, S. C. S., Lima Rosado, L. & Priore, S. E. Instrumentos de inquérito dietético utilizados na avaliação do consumo alimentar em adolescentes : comparação entre métodos. *Arch Latinoam Nutr* **57**, 43–50 (2007).
96. Toral, N. & Slater, B. Abordagem do modelo transteórico no comportamento alimentar. *Cien. Saude Colet.* **12**, 1641–1650 (2007).
97. Bueno, A. L. & Czepielewski, M. A. O recordatório de 24 horas como instrumento na avaliação do consumo alimentar de cálcio , fósforo e vitamina D em crianças e adolescentes de baixa estatura. *Rev. Nutr.* **23**, 65–73 (2010).
98. Dodd, K. W. *et al.* Statistical methods for estimating usual intake of nutrients and foods: a review of the theory. *J. Am. Diet. Assoc.* **106**, 1640–50 (2006).
99. Sales, R. L. de *et al.* Desenvolvimento de um inquérito para avaliação da ingestão alimentar de grupos populacionais. *Rev. Nutr.* **19**, 539–552 (2006).
100. Pereira, F., Ribeiro & Ribeiro, A. Desempenho funcional de pacientes com fibrose cística e indivíduos saudáveis no teste de caminhada de seis minutos. *J Bras* **37**, 735–744 (2011).
101. Bradley, J. & Moran, F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002768 (2008). doi:10.1002/14651858.CD002768.pub2
102. Schneiderman-Walker, J. *et al.* A randomized controlled trial of a 3-year home exercise program in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* **136**, 304–10 (2000).

103. Hebestreit, H. *et al.* Long-term effects of a partially supervised conditioning programme in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* **35**, 578–83 (2010).
104. Hallal, P. C. *et al.* Evolução da pesquisa epidemiológica em atividade física no Brasil: revisão sistemática. *Rev. Saude Publica* **41**, 453–460 (2007).
105. cdc & U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans (2008). *Heal. (San Fr.* 4–5/65 (2008). at <<http://www.health.gov/PAGuidelines/guidelines/default.aspx>>
106. Anjos, L. A. Índice de massa corporal (massa corporal.estatura-2) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura. *Rev. Saude Publica* **26**, 431–436 (1992).
107. Zeferino, A. M. B., Barros Filho, A. A., Bettiol, H. & Barbieri, M. A. Acompanhamento do crescimento. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **79**, 23–32 (2003).
108. Slaughter, M. H. *et al.* Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum. Biol.* **60**, 709–23 (1988).
109. Núñez-Rivas, H. Prevalence of overweight and obesity among Costa Rican elementary school children. ... *Salud Pública* **13**, 24–32 (2003).
110. Oliveira, G. *et al.* Fat-free mass depletion and inflammation in patients with bronchiectasis. *J. Acad. Nutr. Diet.* **112**, 1999–2006 (2012).
111. Chomtho, S., Fewtrell, M. S., Jaffe, A., Williams, J. E. & Wells, J. C. K. Evaluation of arm anthropometry for assessing pediatric body composition: evidence from healthy and sick children. *Pediatr. Res.* **59**, 860–5 (2006).
112. Jagoe, R. T. & Engelen, M. P. K. J. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J. Suppl.* **46**, 52s–63s (2003).
113. Dufresne, V. *et al.* Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **180**, 153–8 (2009).
114. Debigaré, R., Côté, C. H. & Maltais, F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical relevance and mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **164**, 1712–7 (2001).
115. Ricardo, G. D., Caldeira, G. V. & Corso, A. C. T. Prevalência de sobrepeso e obesidade e indicadores de adiposidade central em escolares de Santa Catarina, Brasil. *Rev. Bras. Epidemiol.* **12**, 424–435 (2009).
116. Panagopoulou, P. *et al.* Adiponectin and body composition in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **7**, 244–51 (2008).

117. Vieni, G. *et al.* Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 8–11 (2012). doi:10.1016/j.clnu.2012.08.017
118. Cameron, N., Wright, M. M., Griffiths, P. L., Norris, S. A. & Pettifor, J. M. Stunting at 2 years in relation to body composition at 9 years in African urban children. *Obes. Res.* **13**, 131–6 (2005).
119. Assael, B. M., Casazza, G., Iansa, P., Volpi, S. & Milani, S. Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: a longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatr. Pulmonol.* **44**, 209–15 (2009).
120. Divangahi, M. *et al.* Lack of CFTR in skeletal muscle predisposes to muscle wasting and diaphragm muscle pump failure in cystic fibrosis mice. *PLoS Genet.* **5**, e1000586 (2009).
121. Lamhonwah, A.-M. *et al.* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: Dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. *Ann. Neurol.* **67**, 802–8 (2010).
122. Hebestreit, H. *et al.* Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* **28**, 734–9 (2006).
123. Troosters, T. *et al.* Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* **33**, 99–106 (2009).
124. Paranjape, S. M. *et al.* Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **11**, 18–23 (2012).
125. De Meer, K., Gulmans, V. A. & van Der Laag, J. Peripheral muscle weakness and exercise capacity in children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **159**, 748–54 (1999).
126. Klijn, P. H. C., van der Net, J., Kimpen, J. L., Helders, P. J. M. & van der Ent, C. K. Longitudinal determinants of peak aerobic performance in children with cystic fibrosis. *Chest* **124**, 2215–9 (2003).
127. Lands, L. C., Heigenhauser, G. J. & Jones, N. L. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin. Sci. (Lond)*. **83**, 391–7 (1992).
128. Moorcroft, A. J., Dodd, M. E., Morris, J. & Webb, A. K. Symptoms, lactate and exercise limitation at peak cycle ergometry in adults with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* **25**, 1050–6 (2005).
129. Pianosi, P., LeBlanc, J. & Almudevar, A. Relationship between FEV1 and peak oxygen uptake in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* **40**, 324–9 (2005).

130. Shah, A. R., Gozal, D. & Keens, T. G. Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **157**, 1145–50 (1998).
131. Van de Weert-van Leeuwen, P. B. *et al.* Chronic infection and inflammation affect exercise capacity in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J. Off. J. Eur. Soc. Clin. Respir. Physiol.* **39**, 893–8 (2012).
132. Chaves, C. R. M. de M., Oliveira, C. Q. de, Britto, J. A. A. de & Elsas, M. I. C. G. Exercício aeróbico, treinamento de força muscular e testes de aptidão física para adolescentes com fibrose cística: revisão da literatura. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* **7**, 245–250 (2007).
133. Pianosi, P., Leblanc, J. & Almudevar, a. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax* **60**, 50–4 (2005).
134. Nixon, P. A., Orenstein, D. M., Kelsey, S. F. & Doershuk, C. F. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1785–8 (1992).
135. Allen, J. R. *et al.* Differences in resting energy expenditure between male and female children with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* **142**, 15–9 (2003).
136. Schmitt-Grohé, S. *et al.* Serum leptin and cytokines in whole blood in relation to clinical and nutritional status in cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **43**, 228–33 (2006).
137. Leon, L. R., Conn, C. A., Glaccum, M. & Kluger, M. J. IL-1 type I receptor mediates acute phase response to turpentine, but not lipopolysaccharide, in mice. *Am. J. Physiol.* **271**, R1668–75 (1996).
138. Torelli, G. F. *et al.* Use of recombinant human soluble TNF receptor in anorectic tumor-bearing rats. *Am. J. Physiol.* **277**, R850–5 (1999).
139. Sagel, S. D. & Accurso, F. J. Monitoring inflammation in CF. Cytokines. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **23**, 41–57 (2002).
140. Escoda, M. Para a crítica da transição nutricional; For a critic to the nutritional transition. *Ciênc. saúde coletiva* 219–226 (2002). at <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=334708&indexSearch=ID>>
141. Simopoulos, A. P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother.* **56**, 365–79 (2002).
142. Simopoulos, A. P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J. Am. Coll. Nutr.* **21**, 495–505 (2002).
143. Calder, P. C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale. *Biochimie* 1–5 (2009). doi:10.1016/j.biochi.2009.01.008

144. De Vizia, B. *et al.* Effect of an 8-month treatment with omega-3 fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic) in patients with cystic fibrosis. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **27**, 52–57 (2003).
145. Calder, P. C. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Inflammation, and Inflammatory Diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* **83**, 1505S–1519S (2006).
146. Wolter, J. M., Rodwell, R. L., Bowler, S. D. & McCormack, J. G. Cytokines and inflammatory mediators do not indicate acute infection in cystic fibrosis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **6**, 260–5 (1999).
147. Sagel, S. D. Noninvasive biomarkers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* **9**, 516–21 (2003).
148. Karadag, F., Kirdar, S., Karul, A. B. & Ceylan, E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Intern. Med.* **19**, 104–8 (2008).
149. Supinski, G. S. & Callahan, L. a. Free radical-mediated skeletal muscle dysfunction in inflammatory conditions. *J. Appl. Physiol.* **102**, 2056–63 (2007).
150. Bruun, J. M. *et al.* Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **286**, E8–13 (2004).
151. Straczkowski, M. *et al.* Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 4602–6 (2002).
152. Shanks, K. K., Guang, W., Kim, K. C. & Lillehoj, E. P. Interleukin-8 production by human airway epithelial cells in response to *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates expressing type a or type b flagellins. *Clin. Vaccine Immunol.* **17**, 1196–202 (2010).
153. Erbağci, A. B., Tarakçioğlu, M., Coşkun, Y., Sivasli, E. & Sibel Namiduru, E. Mediators of inflammation in children with type I diabetes mellitus: cytokines in type I diabetic children. *Clin. Biochem.* **34**, 645–50 (2001).
154. Bastard, J.-P. *et al.* Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.* **17**, 4–12 (2006).
155. Wieser, V., Moschen, A. R. & Tilg, H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. **61**, 119–25 (2013).
156. Pereira, C. A. de C. Espirometria. *J Pneumol* **28**, S1–81 (2002).
157. Pereira, C. A. de C. Volume expiratório forçado no primeiro segundo e resposta a broncodilatador em doença pulmonar obstrutiva crônica: um ritual inútil? *J. Bras. Pneumol.* **31**, iv–vi (2005).

9 ANEXO

9.1.1 Aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL COM PERFIL INFLAMATÓRIO E A PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA.

Pesquisador: Celia Regina Moutinho de Miranda Chaves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 11393712.1.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 180.044

Data da Relatoria: 13/12/2012

Apresentação do Projeto:

A fibrose cística (FC) é uma doença genética, autossômica recessiva, causada pela mutação de um único gene que é responsável pela regulação do transporte de sódio, cloro e água através das membranas de células epiteliais. A alteração do transporte de água e íons através da membrana celular origina secreção espessa e viscosa que atinge principalmente o sistema respiratório, hepatobiliar, gastrointestinal, reprodutivo e as glândulas sudoríparas. Atualmente mais de 1500 mutações já foram identificadas no gene codificador da CFTR. A quantidade de mutações explica a diversidade da expressão fenotípica. As principais manifestações clínicas são: doença pulmonar crônica obstrutiva supurativa progressiva, insuficiência pancreática, desnutrição secundária, aumento das concentrações de cloro e de sódio no suor e infertilidade masculina na idade adulta. A deterioração da função pulmonar é a maior responsável pela morbidade e mortalidade atribuída à doença. O estado nutricional adequado é apontado como fator protetor, retardando a progressão da doença pulmonar. Dai a relevância do manejo nutricional no contexto da assistência aos pacientes. A composição corporal do paciente com FC pode ser alterada pela interação de diversos fatores como: estado inflamatório crônico,

Endereço: RUI BARBOSA		CEP: 22.250-020
Bairro: FLAMENGO		
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO	
Telefone: 2115-5417	Fax: 2115-5284	E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br