

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RUBIA MARA JUNG LEITE

AVALIAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO POR CALORIMETRIA INDIRETA E
PERFIL NUTRICIONAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE
CÍSTICA

CURITIBA

2014

RUBIA MARA JUNG LEITE

AVALIAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO POR CALORIMETRIA INDIRETA E
PERFIL NUTRICIONAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE
CÍSTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, Área de Concentração: Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica - Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

Co-orientador: Prof^a. Dra Regina Maria Vilela

CURITIBA

2014

Parecer

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente**, do

Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Rubia Mara Jung Leite,

em relação ao seu trabalho de Dissertação intitulado:

“AVALIAÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO POR CALORIMETRIA INDIRETA E PERFIL NUTRICIONAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA”

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de

Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente,

área de concentração em *Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica - Nutrição.*

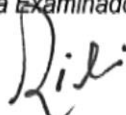
Curitiba, 05 de novembro de 2014.



Professor Nelson Augusto Rosário Filho
UFPR, Orientador e Presidente da Banca Examinadora.



Professora Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker
UFPR, Primeira Examinadora.



Professor Carlos Antonio Riedi
UFPR, Segundo Examinador.



Professora Mônica Nunes Lima
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

Dedico este trabalho ao meu amado Pedro Henrique Bressan Leite. Obrigada por me ajudar a ser uma pessoa melhor a cada dia, pelo seu amor, cumplicidade e amizade.

AGRADECIMENTOS

À Deus, essência da minha vida.

Aos meus pais Ilse Sturm Jung e Luiz Eladio Jung, que me deram amor e priorizaram a minha saúde e educação.

Ao meu irmão Luiz Henrique Jung, exemplo de resignação e amor puro.

Ao meu marido Pedro Henrique Bressan Leite, obrigada pelo seu amor incondicional e incentivo a este trabalho.

À minha amiga Ana Manuela Ordoñez, obrigada pela sua amizade, incentivo, auxílio e por dividir comigo esse projeto.

Às minhas demais amigas do coração, que me incentivaram e entenderam a minha ausência em alguns momentos no decurso do mestrado.

Ao Dr Nelson Augusto Rosário Filho, pela orientação e incentivo e ao Dr Antônio Carlos Riedi que participou desde o início deste trabalho e muito colaborou para a concretização do mesmo. À professora Regina Maria Vilela pela co-orientação e auxílio na estatística. Poder contar com vocês em todos os momentos foi fundamental.

Às residentes do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica, muito obrigada pelo auxílio e amizade.

Ao Departamento de Pediatria que acreditou no projeto e permitiu a realização. À Clara Lara, pela sensibilidade e auxílio nas questões administrativas.

Ao Departamento de Nutrição, pela confiança e disponibilização da Unidade Metabólica e do aparelho de Calorimetria Indireta para que os exames fossem realizados.

À United Medical por custear os exames bioquímicos e à Pós-Graduação de Saúde da Criança e do Adolescente por custear o gás utilizado na realização dos exames de Calorimetria Indireta.

Aos pais e pacientes que aceitaram participar deste estudo, muito obrigada pela confiança e por acreditarem na importância da pesquisa.

.

RESUMO

Introdução: A desnutrição na Fibrose Cística (FC) é multifatorial e está relacionada à progressão da doença e ao aumento do risco de mortalidade. Redução da ingestão alimentar, má absorção intestinal e elevação do gasto energético de repouso (GER) podem contribuir para o agravamento da doença. A calorimetria indireta (CI) é um método padrão ouro, que afere o GER de 24 horas, e permite a prescrição dietoterápica mais acurada quanto ao aporte calórico necessário para a terapia nutricional. **Objetivo:** Avaliar possível incremento energético decorrente do fator doença por meio da concordância entre GER estimado por fórmulas e o obtido por CI. **Método:** Estudo transversal, observacional analítico não comparado, no qual foram avaliadas 40 crianças e adolescentes com idade entre 5 e 15 anos. A avaliação compreendeu a história clínica, antropometria, ingestão alimentar, gasto energético de repouso (GER) aferido por CI e comparado com as fórmulas de Fleisch e Schofield, albumina sérica, vitamina D, Proteína C Reativa (PCR) e gordura fecal. **Resultados:** A mediana de idade foi de 9,2 anos e 62,5% dos avaliados eram do sexo masculino. Segundo o índice de massa corporal, 77,5% estavam eutróficos. A média da proporção da ingestão energética foi de 132,28% do gasto energético total estimado. O gasto energético aferido por CI teve média de 1107,47kcal/kg/dia. Houve correlação significativa ($p < 0,01$) entre o GER obtido por CI e o GER estimado pelas fórmulas Schofield e Fleisch. A mutação genética mais prevalente foi *DF508* (60%), seguida pela mutação *G542X* (25%); sem diferença significativa no GER entre ambas. Os níveis séricos de albumina estavam adequados em 95% dos indivíduos. A Vitamina D sérica foi deficiente em 17,5% e insuficiente em 45% dos indivíduos. A mediana da PCR foi 0,33 mg/dL e indicou níveis não sugestivos de infecção ou inflamação em 80% dos casos. Apenas 10% dos avaliados apresentaram perda de gordura nas fezes. **Conclusão:** Não houve incremento energético decorrente do fator doença nos avaliados. As fórmulas Schofield e Fleisch são instrumentos úteis para o cálculo do GER na ausência do calorímetro. O GER não diferiu entre os indivíduos com as mutações genéticas *DF508* e *G542X*. A média da ingestão alimentar para calorias, vitamina A, sódio, colesterol e gordura saturada foi superior ao recomendado na literatura. O estado nutricional foi considerado adequado para a maioria dos indivíduos avaliados. Não houve associação do estado nutricional com a presença de perda de gordura nas fezes.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Calorimetria Indireta. Estado Nutricional. Ingestão Alimentar.

ABSTRACT

Introduction: Malnutrition in Cystic Fibrosis (CF) is multiple factors and is related to disease progression and increased mortality risk. Reduction of food intake, intestinal malabsorption and resting energy expenditure (REE) rate may contribute to disease worsening. Indirect calorimetry (IC) is a gold standard method, which measures the 24 hours REE, and allows a more accurate dietotherapeutic prescription of caloric intake necessary for nutritional therapy. **Objective:** To evaluate possible energy increment due to disease progression by the agreement between estimated by formulas and REE obtained by IC. **Method:** Study observational cross-sectional, analytic, not compared, in which 40 children and adolescents aged 5 to 15 years were evaluated. The evaluation included a medical history, anthropometry, food intake, REE measured by IC and compared with the formulas by Fleisch and Schofield, serum albumin, vitamin D, C-reactive protein (CRP) and fecal fat. **Results:** The median age was 9.2 years and 62.5% of the patients were male. According to BMI, 77.5% were eutrophic. The mean proportion of food intake energy was 132.28% of the estimated total energy expenditure. Energy expenditure measured by CI averaged 1107.47 kcal / kg / day, there was a significant correlation between REE obtained by IC and REE estimated by formulas Schofield and Fleisch ($p < 0.01$). The most prevalent genetic mutation was *DF508* (60%), followed by *G542X* mutation (25%); no significant difference in REE between both. Serum albumin levels were adequate in 95% of subjects. Vitamin D levels were deficient in 17.5% and poor in 45% of subjects. Median CRP was 0.33 mg / dL and not suggestive of infection or inflammation in 80% of cases. Only 10% of the assessed had fat loss in the stool. **Conclusion:** There was no increase in energy due to disease progression in these patients with CF. The Schofield and Fleisch formulas are useful for calculating BMR in the absence of the calorimeter instruments. The energy expenditure at rest did not differ between individuals with genetic mutations *DF508* and *G542X*. The average food intake for calories, vitamin A, sodium, cholesterol and saturated fat was higher than recommended. Nutritional status was considered suitable for most individuals tested. There was no association between nutritional status and the presence of fat loss in the stool.

Keywords: Cystic Fibrosis. Indirect Calorimetry. Nutritional Status. Food Intake.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. FREQUÊNCIA RELATIVA DE MICROORGANISMOS RESPONSÁVEIS PELA COLONIZAÇÃO PULMONAR IDENTIFICADOS NAS CULTURAS DE SECREÇÃO DE VIAS AÉREAS SUPERIORES REALIZADAS NO ÚLTIMO ANO.	46
FIGURA 2. FREQUÊNCIA RELATIVA DOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS REFERIDOS PELOS INDIVÍDUOS AVALIADOS.	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA ESTUDADA.....	45
TABELA 2 MEDIDAS DO ESTADO NUTRICIONAL	47
TABELA 3 MEDIDAS BIOQUÍMICAS	48
TABELA 4- CARACTERÍSTICAS DA INGESTÃO ALIMENTAR	49
TABELA 5- PERFIL DE CONSUMO DE VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS, FIBRAS E GORDURAS (n/%)	50
TABELA 6- CARACTERÍSTICAS DO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO AVALIADO POR FÓRMULAS E POR CALORIMETRIA INDIRETA	50
TABELA 7- GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO OBTIDO POR CALORIMETRIA INDIRETA NOS DIFERENTES GRUPOS DE COLONIZAÇÃO PULMONAR POR PSEUDOMONAS. AERUGINOSA (MÉDIA±DP).....	51
TABELA 8- CARACTERÍSTICAS DA ESPIROMETRIA (VEF1).....	51
TABELA 9- FREQUÊNCIA DE MUTAÇÕES ENCONTRADAS NO GENE CFTR	52

LISTA DE SIGLAS

AI	-	<i>Adequate Intake</i>
AMB	-	Área Muscular do Braço
AMDR	-	<i>Acceptable Macronutrient Distribution</i>
ATP	-	Adenosina Trifosfato
CB	-	Circunferência do Braço
CFF	-	Fundação de Fibrose Cística
<i>CFTR</i>	-	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CI	-	Calorimetria Indireta
CMB	-	Circunferência Muscular do Braço
CO ₂	-	Dióxido de Carbono
CON ₂ H ₄	-	Uréia
DHA	-	Ácido Docosahexaenóico
DRI	-	<i>Dietary Reference Intakes</i>
EAR	-	<i>Estimated Average Requirement</i>
EI	-	<i>Energy Intake</i>
EN	-	Estado Nutricional
EPA	-	Ácido Eicosapentaenóico
FAO	-	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
FC	-	Fibrose Cística
FEPE	-	Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional
GE	-	Gasto Energético
GEB	-	Gasto Energético Basal

GER	-	Gasto Energético de Repouso
GET	-	Gasto Energético Total
GM	-	Gasto Metabólico
ICF(M)A	-	<i>International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association</i>
IMC	-	Índice de Massa Corporal
IMC/I	-	Índice de Massa Corporal para a Idade
IRT	-	<i>Immuno-Reactive Trypsin</i>
N ₂	-	Nitrogênio
O ₂	-	Oxigênio
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PCT	-	Prega Cutânea Triçiptal
QR	-	Quociente Respiratório
RDA	-	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
VCO ₂	-	Volume de Gás Carbônico Produzido
VET	-	Valor Energético Total
VO ₂	-	Volume de Oxigênio Consumido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS	15
1.1.1 Objetivo Principal	15
1.1.2 Objetivos Específicos	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 FIBROSE CÍSTICA	16
2.1.1 Perspectiva Histórica da Fibrose Cística	16
2.1.2 Fisiopatologia	17
2.1.3 Manifestações Clínicas.....	18
2.1.4 Colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19
2.1.5 Má Absorção Intestinal.....	20
2.1.6 Diagnóstico.....	21
2.1.7 Proteína C-Reativa (PCR).....	21
2.1.8 Tratamento Médico	22
2.2 NUTRIÇÃO.....	23
2.2.1 Estado Nutricional	23
2.2.2 Albumina	24
2.2.3 Gasto Energético (GE)	25
2.2.4 Calorimetria Indireta	27
2.2.5 Terapia Nutricional	29
2.2.6 Vitamina D.....	30
2.2.7 Terapia de Reposição Enzimática.....	31
3 MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1 TIPO DE ESTUDO	33
3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	33
3.3 CASUÍSTICA.....	33
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	33
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
3.6 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	34
3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM.....	34
3.8 HIPÓTESES.....	34
3.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO	35
3.9.1 Variável Dependente.....	35

3.9.2 Variáveis Independentes	35
3.9.3 Demais Variáveis Analisadas	35
3.10 PROCEDIMENTOS	35
3.10.1 Avaliação Clínica	36
3.10.2 Avaliação Antropométrica	37
3.10.3 Avaliação do Gasto Energético de Repouso por Calorimetria Indireta	39
3.10.4 Fórmulas para Cálculo do Gasto Energético de Repouso Comparativo	40
3.10.5 Fórmula Utilizada para Cálculo do Gasto Energético Total	41
3.10.6 Exames Bioquímicos	41
3.10.7 Exame de Pesquisa de Gordura nas Fezes	42
3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
3.12 COMITÊ DE ÉTICA	43
3.13 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA	43
3.14 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS	44
4 RESULTADOS	45
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	45
4.2 ESTADO NUTRICIONAL	47
4.2.1 Avaliação Antropométrica e Bioquímica	47
4.2.2 Avaliação Dietética	48
4.3 GASTO ENERGÉTICO	50
5 DISCUSSÃO	53
6 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICES	67
ANEXO	78
PRODUÇÃO ACADÊMICA	80

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença monogenética de herança autossômica recessiva, crônica e letal, causada pela disfunção da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR)*, mais comum entre indivíduos caucasianos, com frequência estimada de 1:2.500 nascidos vivos em países desenvolvidos (COREY; FAREWELL, 1996; HAACK; NOVAES, 2012).

A FC atinge cerca de 70 mil pessoas em todo mundo, sendo a doença genética grave mais comum da infância (RASKIN *et al.*, 2008). No Brasil, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a incidência é de aproximadamente 1:6.900 nascidos vivos (OMS, 2004). Estudos regionais sugerem que a incidência da doença na região Sul e Sudeste é de aproximadamente 1:7.500 nascidos vivos, com menor número de casos nas regiões Sudeste e Norte do país (RASKIN *et al.*, 2008).

No Paraná, segundo dados da Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE), a incidência de FC é de 1:7.800 nascidos vivos, sendo de 1:9000 na cidade de Curitiba. A Associação de Assistência à Mucoviscidose relata que existem atualmente 330 casos confirmados de FC no Paraná (AAMPR, 2014).

Dentre as principais complicações da disfunção da proteína *CFTR* estão a perda progressiva da função pulmonar, insuficiência pancreática e desnutrição, causadas por alterações do transporte hidroelétrico epitelial, que por sua vez aumenta a viscosidade do muco. A presença de *CFTR* ativa no epitélio intestinal, significa que o trato gastrointestinal será um sítio de doença. As manifestações gastrointestinais são frequentemente as primeiras a ocorrer na FC. A destruição do pâncreas exócrino por ação enzimática, causa a insuficiência pancreática, determinando má digestão de gorduras, proteínas e carboidratos (EVANS; FITZGERALD; MCKAY, 2001; DAVIS, 2006, HAACK; NOVAES, 2012) .

Aproximadamente 60% dos indivíduos com FC possuem insuficiência pancreática ao nascimento e outros perdem gradualmente a função do pâncreas ao longo do tempo. O tratamento com reposição de enzimas pancreáticas auxilia na absorção dos nutrientes e protege da desnutrição (LITTLEWOOD; WOLFE; CONWAY, 2006).

A desnutrição na FC tem causa multifatorial e está relacionada à progressão da doença e conseqüente aumento do risco de mortalidade. Os fatores que

contribuem para a perpetuação do agravamento nutricional podem estar relacionados à elevação na taxa metabólica, que por sua vez culmina em aumento da necessidade nutricional, redução da ingestão alimentar e má absorção intestinal (SIMON, 2011).

Nas últimas duas décadas, avanços no diagnóstico e na terapia multidisciplinar dos pacientes com FC propiciaram aumento na qualidade de vida e no tempo de sobrevida, que atinge mediana de 37 anos nos países desenvolvidos (ADDE, 2011).

A intervenção nutricional torna-se aspecto fundamental do tratamento da FC, pelo fato de que há prejuízos nutricionais causados pela doença, associados ao possível aumento no gasto energético de repouso (GER) que podem levar a quadros de desnutrição e afetar o crescimento e desenvolvimento dos indivíduos, bem como o prognóstico da doença.

Neste sentido, a calorimetria indireta (CI), método padrão-ouro que afere com precisão o GER diário por meio de trocas gasosas pulmonares ocorridas durante o ciclo respiratório (SIMONSON; DEFRONZO, 1990), contribui para a elaboração de prescrições dietoterápicas mais fidedignas, melhorando a qualidade do manejo nutricional.

Este trabalho tem por objetivo identificar o GER dos pacientes com FC, por meio de CI, comparar os resultados obtidos com as fórmulas utilizadas por estimativa e analisar os possíveis fatores clínicos que podem interferir no aumento do GER nestes indivíduos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Principal

- a) Avaliar o incremento energético decorrente do fator doença por meio da concordância entre gasto energético em repouso estimado por fórmulas e o obtido por Calorimetria Indireta.

1.1.2 Objetivos Específicos

- b) Verificar se fatores clínicos como colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, distúrbio ventilatório, alteração da Proteína C Reativa e mutação genética DF508 estão associados às maiores taxas de gasto energético de repouso;
- c) Identificar a adequação da ingestão alimentar;
- d) Identificar o estado nutricional dos indivíduos e verificar se a presença de gordura nas fezes tem associação com o mesmo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FIBROSE CÍSTICA

2.1.1 Perspectiva Histórica da Fibrose Cística

Os primeiros registros de prováveis fibrocísticos apareceram na literatura durante o século XVI, como relatos de autópsias. Constam no folclore europeu nos séculos XVIII e XIX, referências a crianças que se quando beijadas na testa, apresentassem um gosto salgado, estariam encantadas ou enfeitiçadas e morreriam precocemente. Em 1905, Landsteiner descreveu o íleo meconial, relacionando-o com insuficiência pancreática exócrina. No ano de 1936 Fanconi descreveu pacientes com características clínicas de doença celíaca, porém com insuficiência pancreática exócrina e doença pulmonar associadas e somente em 1938, Dorothy Andersen descreveu, minuciosamente, uma nova entidade com características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas, que foi chamada de Fibrose Cística (FC) do pâncreas (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002; ALVAREZ *et al.*, 2004; RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2009).

O termo mucoviscidose foi sugerido por Farber em 1950, em decorrência da implicação do muco viscoso na manifestação dos sintomas. Em 1953, foi feita a primeira observação da secreção aumentada de eletrólitos no suor por Di Sant'Agnese *et al.* Em 1955, foi criada nos EUA, a *Cystic Fibrosis Foundation*. A padronização do teste do suor foi proposta por Gibson e Cooke em 1958, e é utilizada para o diagnóstico da FC até os dias atuais. Ainda em 1958, foi publicado o escore clínico de Shwachman, que ainda hoje é utilizado como indicador do estado clínico dos pacientes. No ano de 1968, Shwachman e Holsclaw descreveram a obstrução do canal deferente e tubos seminíferos, explicando a infertilidade em homens fibrocísticos. O aumento, no sangue, da tripsina imunorreativa (IRT) foi verificado por Crossley em 1979, o que possibilitou a disponibilidade desse método utilizado para triagem neonatal da FC. Em 1983, Paul Quinton *et al.* estudaram o defeito básico da secreção do íon cloro (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002; ALVAREZ *et al.*, 2004; RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2009).

Somente em 1985, grupos de pesquisadores, entre os quais Lap-Chee Tsui, John Riordan e Collins localizaram o gene da fibrose cística no braço longo do cromossomo 7, sendo este então clonado e sequenciado pelos mesmos pesquisadores em 1989 (TSUI *et al.*, 1985).

2.1.2 Fisiopatologia

Inicialmente denominada mucoviscidose, a FC é causada por mutação no gene localizado no braço longo do cromossomo 7, locus q31, responsável pela codificação da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)* (TSUI *et al.*, 1985). A mutação genética causa defeito na proteína, que por sua vez é responsável pelo transporte iônico, ocasionando desequilíbrio na concentração de íons das secreções (SINAASAPPEL *et al.*, 2002; KREDA *et al.*, 2005; DAVIS, 2006; HAACK; NOVAES, 2012).

O muco espesso leva ao acúmulo de bactérias e outros microrganismos nas vias respiratórias, podendo causar edema, inflamação e infecções como pneumonia e bronquite. Esse muco pode também dificultar o funcionamento do trato digestório e do pâncreas, pelo fato de impedir que enzimas digestivas cheguem ao intestino. As várias mutações existentes manifestam diferentes defeitos na função do canal do cloro, o que parcialmente explica as diferentes expressões fenotípicas da doença (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASSISTÊNCIA A MUCOVISCIDOSE – ABRAM, 2014).

A mutação mais comum da FC consiste em uma deleção de três pares de bases, provocando a perda da fenilalanina na posição 508 (*DF508*). Essa mutação ocorre em aproximadamente 70% dos fibrocísticos (REIS; DAMACENO, 1998; WELSH, 2001; HAACK, NOVAES, 2012).

A presença de mutação em dois alelos no gene da FC provoca ausência de atividade, ou funcionamento parcial da *CFTR*, causando, portanto, redução na excreção do cloro e aumento da eletronegatividade intracelular, resultando em maior fluxo de sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente, de água para o meio intracelular por ação osmótica. Ocorre então, desidratação das secreções mucosas e aumento da viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos, acompanhado de reação inflamatória e posterior processo de fibrose (TSUI *et al.*,

1985). Os principais órgãos afetados que contribuem para a mortalidade e desnutrição são os pulmões, pâncreas e intestino.

2.1.3 Manifestações Clínicas

O quadro clínico é o resultado de uma disfunção de glândulas de secreção exócrina. O defeito gênico leva à produção de secreções extremamente espessas na árvore brônquica, comprometendo a função respiratória e também favorecendo a ocorrência de infecções recorrentes, agravando o processo inflamatório, contribuindo para a insuficiência pulmonar crônica. A insuficiência pancreática também é um sintoma comum, causada pela obstrução dos ductos secretores da glândula, o que ocasiona síndrome de má absorção, cirrose biliar, obstrução intestinal distal e, frequentemente, refluxo gastroesofágico. A maioria dos indivíduos do sexo masculino apresenta aplasia bilateral congênita de vasos deferentes, resultando em infertilidade. Nas mulheres, o muco cervical é muito espesso e com características bioquímicas alteradas o que, em associação com a doença pulmonar crônica, também causa infertilidade (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO – USP, 2008; HAACK; NOAVES, 2012).

As principais causas de óbito entre os indivíduos com FC são a insuficiência respiratória e as infecções recorrentes, associadas à desnutrição resultante da síndrome de má absorção. O tratamento da FC é principalmente sintomático, visando melhorar a qualidade de vida dos afetados e prolongá-la (CENTRO DE ESTUDOS DO GENOMA HUMANO – USP, 2008). Pode-se observar no quadro 1 as principais manifestações clínicas da FC.

Conforme dados do relatório anual da Fundação de Fibrose Cística Norte Americana, além da mediana do tempo de sobrevivência dos indivíduos de 25 anos em 1985 para 36,8 anos em 2011, 43% das pessoas com FC têm mais que 18 anos (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2012). Este aumento está relacionado à boa aderência ao tratamento, maior esclarecimento sobre o curso natural da doença e o tratamento que visam evitar e tratar as infecções respiratórias, inflamações e desnutrição (COHEN-CYMBERKNOH; SHOSEYOV; KEREM, 2011).

QUADRO 1- MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FIBROSE CÍSTICA

Órgão	Manifestações Clínicas
Pulmões	Hipertrofia das células calciformes, secreções mucosas viscosas com transporte mucociliar anormal Atelectasia, inflamação das vias aéreas e hipóxia crônica Colonização com <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> e outros Doença obstrutiva das vias aéreas
Vias aéreas superiores	Pólipos nasais, sinusopatia Hipertrofia e hiperplasia da mucosa nasal
Pâncreas	Deficiência pancreática exócrina: redução do volume e pH das secreções, Retenção de enzimas digestivas, Diabetes mellitus
Fígado	Testes de função hepática anormais Infiltração de gorduras no fígado Cirrose Associação com carcinoma hepatocelular Colelitíase e colecistite Alteração do metabolismo hepático
Trato gastrointestinal	Síndrome de obstrução intestinal distal, íleo meconial
Doença óssea	Baixa densidade mineral óssea Aumento da incidência de fraturas
Sistema geniturinário	Início tardio da puberdade em homens e mulheres Infertilidade masculina, devido à ausência congênita bilateral dos canais deferentes e azoospermia obstrutiva Anatomia feminina normal, mas o muco cervical viscoso pode resultar em diminuição da fertilidade Ciclos menstruais normais ou quase normais

FONTE: Gonçalves (2013).

2.1.4 Colonização por *Pseudomonas aeruginosa*

A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), nos indivíduos com FC é conhecida há muitos anos, sendo este o principal patógeno que afeta o trato respiratório. As taxas de colonização podem variar de 50 a 70%, em diferentes centros de tratamento (REIS; DAMASCENO, 1998; HAACK; NOVAES, 2012).

Em indivíduos com FC, a doença pulmonar progressiva é a principal causa de morte, sendo portanto a colonização por *P. aeruginosa* relacionada ao pior prognóstico. A preservação da função pulmonar é um processo multifatorial, onde muitos mecanismos ainda são desconhecidos e difíceis de controlar (SIMON, 2012).

Indivíduos com FC podem ser colonizados por *P. aeruginosa*, já nos primeiros anos de vida, e a bactéria não é comumente isolada do trato respiratório até a infância tardia e adolescência, sendo precedida de colonização por *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. O papel dessas bactérias não está totalmente esclarecido, mas a colonização crônica por *P. aeruginosa* se acompanha de perda da função

respiratória e pior prognóstico da doença, pois quando coloniza fibrocísticos, torna-se crônica pelo fato de ser raramente, erradicada. O curso da infecção tem variação individual e pode ocorrer um declínio da função pulmonar gradual ou rápido (REIS; DAMASCENO, 1998).

O agravamento da doença pulmonar e conseqüente aumento do trabalho respiratório, pode repercutir na elevação do gasto energético de indivíduos com FC (SIMON, 2012).

2.1.5 Má Absorção Intestinal

A má absorção na FC é predominantemente ocasionada pela disfunção pré-epitelial, decorrente de nutrientes não hidrolisados no lúmen por secreção pancreática insuficiente. O pâncreas é incapaz de produzir enzimas suficientes para a completa digestão dos alimentos ingeridos em 85% dos indivíduos fibrocísticos, resultando nas primeiras manifestações que são a má digestão e má absorção de gorduras. Os ductos pancreáticos ficam obstruídos por muco espesso, impedindo o suco pancreático de atingir o duodeno. A redução ou ausência de enzimas pancreáticas conduz à deficiência na absorção de lipídios, proteínas e, em menor escala, de carboidratos, causando esteatorreia e perda de vitaminas lipossolúveis. A baixa concentração de bicarbonato no suco pancreático faz com que o pH do duodeno seja ácido, e isso também contribui para a má absorção (CASTRO & DANI, 1993; FIATES *et al.*, 2001; SIMON *et al.*, 2009; HAACK; NOVAES, 2012).

Além das causas pancreáticas da má absorção, a perda fecal de sais biliares, o aumento relativo da conjugação com glicina (com isso, menor eficácia da solubilização lipídica) e a diminuição da conjugação com taurina, contribuem para a má absorção. Alterações como o transporte deficiente de íons por meio da mucosa intestinal, alterações de motilidade com aumento do trânsito intestinal e ressecção intestinal devido à complicação de íleo meconial, contribuem para o aumento nas perdas fecais (SIMON *et al.*, 2009).

A deficiência pancreática pode ser corrigida com uso de enzimas. No caso de indivíduos que recebem altas doses de enzimas sem melhora dos sintomas gastrintestinais e baixo ganho de peso, a falta de aderência ao tratamento deve ser avaliada (CARDOSO *et al.*, 2007; HAACK; NOVAES, 2012).

Outras afecções associadas, como a alergia à proteína do leite de vaca, doença inflamatória intestinal, doença celíaca e doença hepática, devem ser consideradas quando houver dificuldade no controle dos sintomas gastrintestinais de indivíduos que utilizam doses de enzimas superiores a 10.000 UI lipase/kg/dia (CARDOSO *et al.*, 2007).

2.1.6 Diagnóstico

A triagem neonatal para a doença é realizada durante o Teste do Pezinho[®], o qual contempla a realização da pesquisa da Imuno Tripsina Reativa (IRT), que permanece elevada em indivíduos com FC. Na presença de alterações no exame, deve-se realizar um segundo teste, preferencialmente ainda durante o primeiro mês de vida. Se o resultado permanecer alterado, os recém-nascidos devem ter o diagnóstico confirmado pelo teste do suor. A importância do Teste do Pezinho[®] é possibilitar o diagnóstico precoce antes que as características clínicas apareçam. (HAMMOND *et al.*, 1991; SILVA-FILHO; BUSSAMRA; NAKAIE, 2003).

São características clínicas que auxiliam no diagnóstico da FC a doença pulmonar obstrutiva crônica, colonização pulmonar persistente (principalmente cepas mucoides de *Pseudomonas*), íleo meconial, insuficiência pancreática com prejuízo do desenvolvimento ou história familiar de FC. O diagnóstico é confirmado por concentração de cloro no suor ≥ 60 mEq/L ou pela presença de duas mutações no gene *CFTR* (REIS; DAMACENO, 1998; HAACK; NOVAES, 2012).

2.1.7 Proteína C-Reativa (PCR)

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína não-glicada, pertencente à família das pentraxinas. A PCR forma um precipitado com o polissacarídeo somático C do pneumococo. Funciona como marcador de inflamação sistêmica e aumenta em resposta a diversos tipos de lesão, especialmente em infecções bacterianas, situações clínicas que constituem estímulos inflamatórios. Seu papel como proteína de fase aguda decorre do fato de estar presente em muitos pontos da via inflamatória, elevando a fagocitose de partículas antigênicas e de microrganismos, ativando a via

clássica do complemento. A PCR liga-se ao componente C1q do sistema complemento e ativa a C3-convertase, intensificando a fagocitose pela via dos macrófagos. Outra função seria a ligação e ativação seletiva das células T citotóxicas (RIDKER *et al.*, 2000; SILVA; LACERDA, 2012).

Durante a fase aguda da inflamação, a PCR pode aumentar em até mil vezes seu nível sérico. Ela é produzida e liberada pelo hepatócito, mas postula-se uma produção também pela parede arterial. Sua formação é estimulada pelas Interleucinas IL-1 e IL-6, liberadas por macrófagos após a fagocitose do antígeno. Existe consenso que valor de PCR acima de 0,5 mg/dL é indicativo da presença de processo inflamatório agudo ou crônico (RIDKER *et al.*, 2000; SILVA; LACERDA, 2012).

Quando a atividade inflamatória está presente, é possível que ocorra uma elevação no gasto energético basal de aproximadamente 110 a 130% (SIMON, 2012).

2.1.8 Tratamento Médico

Sem tratamento, a maioria dos fibrocísticos morre na infância. Além da terapia nutricional, o tratamento médico de indivíduos com FC baseia-se em terapia medicamentosa conforme necessidade, podendo ser necessário o uso de antimicrobianos, broncodilatadores, agentes que alteram a propriedade do muco, terapias dirigidas para inflamação, corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroidais, antiprotease, drogas moduladoras do transporte eletrolítico, bem como, novos medicamentos que atuam na correção da proteína *CFTR* através da modulação do seu funcionamento. Portanto essas drogas atuam no defeito primário da FC e são chamadas de moduladores, como os potenciadores (ajudam o canal *CFTR* que já está na superfície da célula a se abrir) e os corretores (ajudam o *CFTR* a chegar à superfície das células). Algumas mutações a exemplo da *G551D* se beneficiam com o uso da droga potenciadora somente, outras necessitam da associação de ambas as drogas. Os procedimentos como fisioterapia respiratória, oxigenioterapia, terapia gênica, reposição de enzimas pancreáticas, suporte psicológico e social e até mesmo transplante pulmonar na fase final da doença também fazem parte do tratamento (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002; RAMSEY, *et al.*, 2011; ROWE; VERKMAN, 2013).

2.2 NUTRIÇÃO

2.2.1 Estado Nutricional

O estado nutricional (EN) é o resultado entre a ingestão, a demanda e a utilização dos nutrientes pelo organismo. Quando ocorre algum desequilíbrio nessas relações, estejam elas relacionadas ou não à presença de doenças associadas, caracteriza-se situação de risco nutricional, e este se refere ao risco aumentado de morbimortalidade. A identificação precoce deste risco é importante para que sejam instituídas medidas de intervenção nutricional mais precocemente (DUARTE; CASTELLANI, 2002; KAMIMURA *et al.*, 2005).

Como não existe método padrão ouro para avaliação do EN, emprega-se associação de vários indicadores para melhorar a precisão e a acurácia do diagnóstico nutricional, dentre os quais incluem-se os indicadores antropométricos, exames bioquímicos e dados da ingestão alimentar (DUARTE; CASTELLANI, 2002).

Um dos instrumentos utilizados para a avaliação do EN de crianças e adolescentes é a avaliação antropométrica, que indica a adequação do processo de crescimento e desenvolvimento, pois compara as medidas de cada indivíduo com as de seus pares, isto é, crianças ou adolescentes de mesma idade e mesmo sexo, e analisa a evolução de seus parâmetros antropométricos em função da idade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2009).

Indivíduos com FC tem o potencial de desenvolvimento pôndero-estatural semelhante aos que não possuem a doença, com maior chance de ser atingido se o monitoramento e a intervenção nutricional forem instituídos precocemente (ADDE *et al.*, 1997).

A desnutrição é uma doença de natureza multifatorial que pode ter origem socioeconômica (desnutrição primária) ou estar relacionada a limitações do aproveitamento dos nutrientes, impostas por doenças (desnutrição secundária). A desnutrição, quando grave, acomete todos os órgãos da criança, tornando-se crônica e levando a óbito, caso não seja tratada adequadamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2005).

O agravamento das doenças é esperado quando associada à deficiência nutricional, prejudicando o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a

capacidade do organismo de produzir anticorpos, a capacidade fagocitária de macrófagos, produção de substâncias protetoras não específicas, a integridade do tecido, reduz a resposta inflamatória e a formação de colágeno, altera a flora intestinal e a atividade endócrina (SCRIMSHAW; TAYLOR; GORDON, 1957). É conhecida a associação entre desnutrição e piora da função pulmonar. O índice de massa corporal, como medida do estado nutricional, correlaciona-se com a função pulmonar, sugerindo que desnutrição e função pulmonar anormal têm impacto negativo no curso da FC. O estado nutricional geralmente se agrava paralelamente com a função pulmonar, e contribui para agravar o prognóstico (KEREM *et al.*, 1990; STALLINGS, *et al.*, 2008).

A desnutrição em fibrocísticos pode ser agravada pela presença de anorexia, decorrente de refluxo gastroesofágico e/ou tosse, má absorção intestinal, infecções respiratórias crônicas e estresse psicossocial. A dietoterapia tem o papel de melhorar ou manter adequado o estado nutricional do indivíduo e quebrar o ciclo vicioso desnutrição-infecção (ADAMS, 1995; GASPAR *et al.*, 2002; SIMON, *et al.*, 2009; HAACK; NOVAES, 2012).

2.2.2 Albumina

A albumina é uma proteína de síntese hepática abundante no meio extracelular, que tem como função a manutenção da pressão coloidosmótica do plasma, bem como o transporte de algumas substâncias no sangue. A vida média da albumina é de 18 a 20 dias. A hipoalbuminemia acarreta em passagem de líquido para o espaço extravascular e o surgimento de edema, pode ainda estar relacionada com a desnutrição, bem como, com doenças hepáticas, fase aguda de enfermidades graves, hiper-hidratação (DUARTE; CASTELLANI, 2002; KAMIMURA *et al.*, 2005).

A hipoalbuminemia está relacionada com aumento da morbimortalidade em pacientes ambulatoriais. Esse caráter contínuo, sem patamares ou estratos distintos, dificulta o estabelecimento de níveis pré-determinados para reposição. No doente não-crítico, sem grandes sobrecargas hídricas ou necessidade de reposição volêmica, talvez a condução da doença de base e a terapia nutricional seja suficiente para lidar com o gasto metabólico e a hipoalbuminemia. Neste cenário, não há evidência para correção sistemática de hipoalbuminemia (FALCÃO; JAPIASSÚ, 2011).

A manifestação muito grave denominada edematosa (hipoproteïnêmica), pode ocorrer em 8 a 10% dos pacientes com FC. Geralmente ocorre em lactentes, que apresentam diarreia crônica, mas recebem o diagnóstico inicial de alergia ao leite de vaca e, por isso, há introdução de leite de soja na dieta. Isso é suficiente para desencadear a desnutrição aguda, geralmente acompanhada de anemia intensa (REIS; DAMASCENO, 1998).

2.2.3 Gasto Energético (GE)

A compreensão do gasto metabólico deu-se a partir das descobertas do nobre francês Antoine-Laurent Lavoisier, referentes à absorção de O₂ e à produção de calor. Lavoisier, juntamente com o físico Laplace, conduziu estudos sobre o calor liberado na combustão. Mais tarde, Lavoisier desenvolveu experimentos em animais que relacionaram a captação de oxigênio (O₂) com a produção de gás carbônico (CO₂) e calor (POELHMAN; HORTON, 2003).

O gasto energético diário compreende o gasto energético basal (GEB), o efeito térmico dos alimentos e o GE da atividade física (SUEN *et al.*, 2003).

O GER representa 60% a 75% do gasto energético total (GET) e inclui a energia utilizada pelo organismo para manter suas funções vitais, como o funcionamento dos sistemas cardiovascular e respiratório e mecanismos responsáveis pela regulação da temperatura corporal (ELWYN; KINNEY; ASKANAZI, 1981; DUARTE; CASTELLANI, 2002).

O GEB relaciona-se ao gasto energético do metabolismo de um indivíduo em repouso, em um ambiente termicamente neutro (evitando extremos de temperatura), pela manhã, ao acordar, em jejum, é também dependente da massa corporal magra e, em menor proporção, da idade, do sexo e de fatores familiares (BORGADUS *et al.*, 1986; DUARTE; CASTELLANI, 2002). O GEB é raramente medido, por razões práticas e conceituais, e em seu lugar, mede-se, então o GER, o qual pode ser, mas não necessariamente sempre, mais alto que o GEB (DIENER, 1997).

O efeito térmico dos alimentos relaciona-se ao GE decorrente da digestão, absorção, transporte, metabolização e armazenamento dos nutrientes. Esse GE, varia conforme o substrato consumido, sendo que a ingestão de carboidratos aumenta o gasto energético em 5% a 10%, a ingestão de lipídios aumenta de 3% a 5% e a de

proteínas aumenta o gasto em aproximadamente 20%. Assim, considera-se que, em uma dieta mista habitual, o efeito térmico dos alimentos é de aproximadamente 5% a 7% do seu conteúdo energético (DANFORTH, 1985; MOLINA; BURSZTEIN; ABUMRAD, 1995; DUARTE; CASTELLANI, 2002).

O efeito térmico do exercício, refere-se ao GE decorrente à realização do trabalho mecânico externo; o que representa 15% a 30% GE diário, e varia conforme o nível, intensidade e a duração da atividade física realizada (VANZANT, 1992; DUARTE; CASTELLANI, 2002).

O GE pode ser estimado por fórmulas padronizadas, ou obtido por meio de calorimetria indireta (CI), sendo este último método considerado o padrão ouro. Devido à dificuldade de utilização da CI na prática clínica, principalmente em função do alto custo, foi desenvolvida uma equação específica para o cálculo do GE baseada na fórmula da *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) e Organização Mundial da Saúde (OMS) complementada com os fatores doença e atividade física (RAMSEY; FARRELL; PECHARZ, 1992). No entanto, essa equação desenvolvida, normalmente subestima o GE em repouso obtido pela CI, tanto em lactentes como em crianças com FC (THOMSON *et al.*, 1995).

Na maioria dos indivíduos com FC, dentre as principais causas responsáveis pelo maior GE e conseqüente depleção do EN, estão o fator injúria, decorrente das perdas de energia causadas pela doença, que se devem principalmente às inflamações pulmonares crônicas e infecções, má absorção causada pela insuficiência pancreática, alteração na circulação êntero-hepática de sais biliares e antibioticoterapia, e ainda o GE adicional que as crianças necessitam para o crescimento (ADAMS, 1995; GASPAR *et al.*, 2002; SIMON, *et al.*, 2009).

A estimativa das necessidades de energia leva em consideração a atividade física, a termogênese induzida pela dieta e o gasto de energia de repouso. Nos indivíduos fibrocísticos, essas necessidades estão em torno de 120 a 150% do recomendado para indivíduos saudáveis da mesma idade e gênero (NAVARRO; MUNCK; VARILLE, 1995; CLINICAL GUIDELINES, 2014).

2.2.4 Calorimetria Indireta

Desenvolvida no início do século XX, a calorimetria indireta (CI) teve papel fundamental na investigação do metabolismo dos seres vivos (DURNIN, 1991; WEBB, 1991).

A CI é considerada método padrão ouro, não-invasivo, com boa acurácia (2 a 5% de erro), que afere o gasto energético de repouso (GER) diário, por meio das trocas gasosas pulmonares, ou seja, do volume do oxigênio consumido (VO_2) e do volume do gás carbônico produzido (VCO_2) durante o ciclo respiratório. Essa energia medida é referente à conversão da energia química dos nutrientes em energia química armazenada na forma de ligações de fósforo pelo ATP (adenosina trifosfato) e a energia liberada na forma de calor durante o processo de oxidação (SIMONSON; DEFRONZO, 1990; DUARTE; CASTELLANI, 2002).

A oxidação de um alimento em presença de O_2 resulta na produção de calor. A oxidação dos carboidratos e das gorduras resultam em CO_2 e água. As proteínas também produzem CO_2 e água, no entanto, também liberam nitrogênio (N_2) que é excretado na urina em forma de ureia (CON_2H_4). Assim, a estimativa da oxidação proteica pode ser obtida medindo-se a excreção do nitrogênio urinário. Nos pacientes internados, muitas vezes, não se dispõe da excreção de nitrogênio diária, por ser esta de difícil determinação e sujeita a erros, podendo-se então desprezar o fator N_2 para a determinação do GER, em decorrência de sua baixa contribuição energética no indivíduo em repouso, variando de 60 a 100 kcal/dia, principalmente em pacientes hipermetabólicos (BURSZTEIN, 1989; SIMONSON; DEFRONZO, 1990). A equação de Weir considera a excreção de 12 gramas diários, sendo empregado esse valor para estimar a excreção nitrogenada (DIENER, 1997). O quadro 2 compreende a fórmula de Weir, utilizada para cálculo do gasto metabólico.

QUADRO 2- FÓRMULA DE WEIR PARA CÁLCULO DE GASTO METABÓLICO

Fórmula completa

$$GM = [3,9 (VO_2) + 1,1 (VCO_2)] 1,44 - 1,93 (N_2)$$

Fórmula simplificada

$$GM = [3,9 (VO_2) + 1,1 (VCO_2)] 1,44$$

FONTE: Diener, 1997

NOTA: GM: gasto metabólico em quilocalorias por dia; VO_2 : oxigênio consumido (mL/min); VCO_2 : dióxido de carbono consumido (mL/min); N_2 : nitrogênio excretado em gramas por dia

A relação VCO_2/VO_2 corresponde ao quociente respiratório (QR), que reflete o tipo de substrato metabolizado e apresenta valores de 0,7 para o metabolismo de lipídio, 0,8 para o de proteína, 0,84 para um metabolismo misto (carboidrato, lipídio e proteína), 1 para o metabolismo de carboidrato e 1,3 para síntese de gordura a partir de glicose. O QR abaixo de 0,7 corresponde ao metabolismo de corpos cetônicos, em caso de jejum prolongado, diabetes, cetoacidose ou taxas altas de excreção urinária de glicose (DIENER, 1997; ROCHA, 2002).

O QR é reduzido quando a gordura é o substrato predominante para o metabolismo, como, por exemplo, na inanição. Nesses casos, o valor se encontra entre 0,65 e 0,70. Em indivíduos com alimentação saudável, o QR normalmente se encontra entre 0,8 e 0,9. Quando ocorre a liponeogênese, como nos casos de super-alimentação, normalmente observa-se QR maior do que 1,0. Valores abaixo de 0,65 e acima de 1,25 sugerem erro na técnica de medição (FAUCI *et al.*, 2005 apud DIAS *et al.*, 2009). No quadro 3, estão representados os equivalentes calóricos obtidos pela oxidação dos substratos *in vivo*.

QUADRO 3- EQUIVALENTES CALÓRICOS OBTIDOS PELA OXIDAÇÃO DOS SUBSTRATOS *IN VIVO*

SUBSTRATO	CO ₂ /g DE SUBSTRATO (L/g)	O ₂ / g DE SUBSTRATO (L/g)	QR	CALOR ¹	CALOR ²
Glicogênio	0,829	0,829	1,00	4,18	5,05
Sacarose	0,786	0,786	1,00	3,96	5,04
Glicose	0,746	0,746	1,00	3,74	5,01
Lipídio	1,427	2,019	0,70	9,46	4,69
Proteína	0,774	0,966	0,80	4,32	4,48

FONTE: Adaptada de Diener, 1997

NOTA: CO₂: dióxido de carbono produzido; O₂: oxigênio produzido; QR: quociente respiratório, CALOR¹: calor produzido / g de substrato (kcal/g); CALOR²: Calor produzido / L de O₂ consumido(kcal/l); L = litro; g = grama; kcal = quilocalorias.

O calorímetro básico é composto por um coletor de gases que é adaptado ao avaliado (canópia, peça bucal ou dispositivo ligado ao ventilador) e um sistema de medida de volume e concentração de O₂ e CO₂. O indivíduo inspira e expira o volume de ar conhecido, por meio de uma válvula unidirecional, colhem-se amostras de ar expirado para quantificar o volume e a concentração de O₂ e CO₂ (SILVA, 2000). Quando são efetuadas medições em indivíduos com respiração espontânea, a cabeça é envolta com canópia de plástico transparente. O monitor metabólico gera um fluxo constante ajustado para a faixa etária, cerca de 40 L/min, da canópia para o aparelho.

Todo ar expirado é recolhido para esse fluxo constante. O consumo de O₂, a produção de CO₂ podem ser calculados a partir do fluxo de ar constante e das concentrações de gases.

2.2.5 Terapia Nutricional

No passado, a recomendação dietética para fibrocísticos era baseada na restrição de gordura, a fim de melhorar o manejo da esteatorreia, pois acreditava-se que a ingestão de gordura potencializava a esteatorreia e comprometia a absorção de outros nutrientes (LUDER *et al.*, 1989). Estudos comparando diferentes dietas em indivíduos com FC demonstraram que a maior oferta de gordura na dieta, associada à adequada suplementação de enzimas pancreáticas, promove maior absorção intestinal. Isso contribuiu para melhorar o aporte calórico e, principalmente, para a melhora do estado nutricional e da sobrevida (COREY *et al.*, 1988; LUDER *et al.*, 1989).

No seguimento de uma coorte por quatro anos, o aporte calórico de 120% ou mais das RDA (*Recommended Dietary Allowances*) foi associado à melhora nutricional e à estabilização da função pulmonar, em declínio no período anterior ao início da dieta sem restrição de gorduras (LUDER *et al.*, 1989).

O aumento da ingestão energética em 120% a 150% da RDA é recomendado visando compensar o maior gasto energético basal decorrente da doença pulmonar, o maior catabolismo proteico e as perdas energéticas pelas fezes secundárias à má absorção intestinal causada pela insuficiência pancreática exócrina e pela perda dos ácidos biliares nas fezes, quando comparados com a população saudável de igual idade e sexo.

A recomendação nutricional para FC compreende dieta hipercalórica, hiperprotéica e hiperlipídica (COREY *et al.*, 1988; LUDER *et al.*, 1989; SINAASAPPELL, 2002; CLINICAL GUIDELINES, 2014).

A recomendação da distribuição energética diária é 40% do valor energético total (VET) provindo dos lipídeos, incluindo alimentos fonte de ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), ômega 6 e ômega 3; 40 a 50% do VET provindos dos carboidratos e 15% a 20% das proteínas (POOLE, 1995;

SINAASAPPEL *et al.*, 2002; BOROWITZ; BAKER; STALLINGS, 2002; INSTITUTE OF MEDICINE, 2005).

As vitaminas lipossolúveis devem ser cuidadosamente suplementadas em função de prováveis deficiências relacionadas com a má absorção decorrente da insuficiência pancreática.

Um crescimento adequado depende de uma boa nutrição. A ingestão de dietas hipercalóricas, contemplando todos os nutrientes essenciais, é imprescindível. Muitas vezes sendo necessária a complementação alimentar por meio de suplementos alimentares. A desnutrição está associada ao declínio da função pulmonar e redução do tempo de sobrevivência (POOLE, 1995; HAACK; NOVAES, 2012).

2.2.6 Vitamina D

A vitamina D, além de ser obtida exogenamente, tem também síntese endógena e age similarmente aos hormônios esteroides. Seu metabolismo é complexo, inicia-se na pele pela ação de raios solares ou desde a fase intraluminal, em que necessita manter-se em suspensão para ser absorvida e em seguida ser hidroxilada no fígado e rins para tornar-se ativa. A vitamina D proveniente da ingestão apresenta-se sob duas formas: D2 (calciferol), sintetizada em plantas a partir do precursor ergosterol e a D3 (colecalfiferol), presente em menor quantidade nos alimentos não vegetais como óleos de peixe, ovos, laticínios e alimentos fortificados. Ambas sofrem o mesmo processo de metabolização para se tornarem ativas. As necessidades diárias recomendadas para evitar carência, são difíceis de serem obtidas na alimentação normal, pela pequena quantidade contida nos alimentos, com exceção daqueles enriquecidos com esta vitamina (GRUDTNER; WEINGRILL; FERNANDES, 1997; TANGPRICHA *et al.*, 2012).

Em indivíduos com FC, as baixas concentrações séricas da proteína ligadora de vitamina D são referidas como a principal causa desta carência, sugerindo que a hipovitaminose D é basicamente um problema de transporte realizado por esta proteína carreadora. Outro fator contribuinte é a baixa exposição solar (CHAVES; CUNHA, 2012).

A vitamina D é essencial para a absorção do cálcio no trato gastrointestinal. Há efetivamente uma relação entre deficiência de absorção de cálcio e/ou vitamina D e

perda de massa óssea. Daí a importância do entendimento dos mecanismos de absorção e dos fatores que neles interferem (GRUDTNER; WEINGRILL; FERNANDES, 1997).

2.2.7 Terapia de Reposição Enzimática

Insuficiência pancreática exócrina é uma das principais consequências de doenças que conduzem à perda do parênquima pancreático, como na FC, acarretando em insuficiência, má digestão de gorduras e esteatorréia (DOMINGUEZ-MUÑOZ, 2007).

Quando caracterizada a insuficiência pancreática, deve-se iniciar a terapia de reposição enzimática, evitando-se, assim, instalação ou agravamento da desnutrição. As enzimas comercialmente disponíveis apresentam diferentes concentrações de proteases, lipases e amilases. A dose recomendada deve ser individualizada dependente do grau de insuficiência pancreática e da quantidade de nutrientes (especialmente gordura) consumida em cada refeição. As enzimas são apresentadas na forma de microesferas com revestimento de dissolução entérica, resistente ao pH gástrico, contidas em cápsula de gelatina. Este revestimento reduz ou previne a desativação das enzimas pelo meio ácido do estômago. As enzimas devem ser ingeridas antes da administração das refeições, sendo o tempo médio recomendado de 30 minutos antes da refeição. Para bebês e crianças incapazes de engolir cápsulas, estas podem ser abertas e as microesferas misturadas ao leite materno ou à fórmula infantil. Para reter os benefícios do revestimento entérico, as microesferas não devem ser mastigadas ou esmagadas (SINAASPEL, 2002; CLINICAL GUIDELINES, 2014).

Conforme o protocolo clínico do ministério da saúde, de 18 de julho de 2001, preconiza-se o início do tratamento com 1.000U/kg/refeições de lipase para menores de 4 anos e 500U/kg/refeição para maiores de 4 anos e, geralmente, metade da dose deve ser utilizada após a ingestão de lanches. A dose total deve ser suficiente para 3 refeições e 2 a 3 lanches. Caso persistam sinais e sintomas de má absorção, o aumento das doses pode ser necessário. Há descrição de risco para desenvolvimento de colonopatia fibrosante em indivíduos que ingerem doses acima de 6.000 U/kg/refeição; e nesse caso a dose deve ser reduzida para 500 a 2.500U/kg/refeição

(FITZSIMMONS *et al.*, 1997; BRASIL, 2001). Conforme Powell, 1999, a dose máxima diária de lipase não deve ultrapassar 10.000 U/kg/dia.

O resultado da reposição enzimática é controlado com a melhora clínica (ganho de peso, mudança no aspecto das fezes), ou com exames laboratoriais de forma que o ajuste da terapia de reposição enzimática deve ser individualizado e periodicamente reavaliado. O seguimento de algumas recomendações é essencial para que se obtenha melhor aproveitamento da terapia de reposição enzimática: (1) dar as refeições em “blocos”, a cada 3 ou 4h; (2) evitar “beliscar” alimentos; (3) administrar enzimas em todas as refeições, imediatamente antes de iniciá-las; (4) ajustar a dose em função da quantidade e qualidade dos alimentos ingeridos; (5) observar se há mudança no padrão das evacuações; (6) observar ganho ponderal (RIBEIRO; RIBEIRO; RIBEIRO, 2002).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo é caracterizado como clínico, observacional, analítico, transversal não comparado, prospectivo.

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Departamento de Pediatria e na Unidade Metabólica do Departamento de Nutrição do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), no período de outubro de 2012 a agosto de 2013.

3.3 CASUÍSTICA

Segundo a Associação de Assistência à Mucoviscidose, existem atualmente 330 casos confirmados de FC no Paraná. O Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HC-UFPR é um dos três centros de referência especializados no atendimento de FC no estado do Paraná. No ambulatório, 134 crianças e adolescentes estão em acompanhamento.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- I. Indivíduos com diagnóstico de FC e em acompanhamento nutricional regular no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR.
- II. Indivíduos de ambos os sexos nascidos entre outubro de 1998 a agosto de 2008.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- I. Indivíduos dependentes de oxigenioterapia.
- II. Indivíduos submetidos a transplante pulmonar.
- III. Diagnóstico de diabetes mellitus associado.

3.6 POPULAÇÃO DO ESTUDO

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 68 indivíduos compuseram a população do estudo.

3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

A amostragem foi determinada por conveniência.

Sessenta e oito indivíduos foram selecionados, porém, 28 não participaram do estudo. Destes, um indivíduo se recusou a participar e os demais não foram incluídos por falta de sucesso no contato telefônico ou por não comparecimento à consulta no dia agendado.

A amostra foi composta portanto, de 40 crianças e adolescentes de ambos os sexos com idades entre 5 e 15 anos, atendidos no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HC-UFPR, Brasil com diagnóstico confirmado de FC, das quais, 16 eram colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

3.8 HIPÓTESES

H0: O Gasto energético não está aumentado em indivíduos com Fibrose Cística, mesmo na presença de colonização pulmonar por *P. aeruginosa* ou infecções.

H1: O Gasto energético está aumentado em indivíduos com Fibrose Cística e ainda maior quando os mesmos estão colonizados por *P. aeruginosa* ou com infecções.

3.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.9.1 Variável Dependente

Gasto energético de repouso.

3.9.2 Variáveis Independentes

Fibrose Cística, colonização, distúrbio ventilatório obstrutivo leve, consumo alimentar, estado nutricional, albumina, proteína C reativa, vitamina D, gordura neutra.

3.9.3 Demais Variáveis Analisadas

Dados de identificação, história clínica e familiar, condições socioeconômicas, antropometria, atividade física e exames bioquímicos (Apêndice 1 - Ficha de Anamnese).

3.10 PROCEDIMENTOS

Foram realizadas consultas ao prontuário médico e entrevista com os participantes do estudo e responsáveis para avaliação da história clínica. A avaliação do gasto energético de repouso foi realizada por meio de calorimetria indireta e fórmulas já existentes. A avaliação do estado nutricional foi realizada por antropometria, exame bioquímico e consumo alimentar.

3.10.1 Avaliação Clínica

Inicialmente foi preenchida uma ficha de anamnese individual, composta por dados de identificação do indivíduo (Apêndice 1).

Foram extraídos de prontuário físico e eletrônico do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica dados referentes à data e método do diagnóstico da FC, uso de medicamentos no último ano, confirmação do uso e quantificação da reposição enzimática, resultados das culturas de secreção de vias aéreas superiores realizadas por meio do método de escarro induzido, durante o ano que antecedeu a data da avaliação para inclusão na pesquisa, sintomas do trato gastrointestinal cumulativos presentes nos últimos 3 meses quanto às informações referentes ao trânsito intestinal.

Para a classificação de diarreia, os pais foram questionados quanto a presença de 3 ou mais episódios de evacuações líquidas em 24 horas (OMS, 2005).

Para a classificação de esteatorreia, os pais foram questionados quanto à observação de fezes volumosas, acinzentadas ou claras, com cheiro fétido, que flutuam na água e têm aparência oleosa (DOMÍNGUEZ-MUÑOZ, 2011).

A classificação da constipação intestinal, foi considerada positiva quando da presença de duas ou menos evacuações por semana e/ou o esforço excessivo para evacuar e pouco produtivo ou sensação de evacuação incompleta (KOCH *et al.*, 1997).

Para a classificação da colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, os seguintes critérios foram adotados: livre de colonização – indivíduos sem resultado positivo para *P. aeruginosa* durante o último ano, colonização intermitente – indivíduos com ao menos um resultado positivo para *P. aeruginosa* durante o último ano, colonização crônica – indivíduos com metade ou mais da metade das culturas positivas para *P. aeruginosa* (LEE *et al.*, 2003; SOUZA, 2012).

O exame de espirometria foi considerado normal quando o valor de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) foi superior a 80% do valor de referência.

O resultado do exame de espirometria realizado nos últimos 3 meses que precediam a avaliação nutricional, bem com a avaliação genética foram coletados do prontuário médico.

3.10.2 Avaliação Antropométrica

A aferição do peso foi realizada por meio de balança do tipo plataforma, modelo Filizola®, calibrada, com escala em kg e sensibilidade de 100g. Para a pesagem, o indivíduo foi pesado usando apenas roupas leves, descalço, ficando em pé, posição ereta, com braços estendidos na lateral do corpo, o mais imóvel possível, de maneira a distribuir uniformemente o peso sobre a plataforma da balança (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

A estatura dos indivíduos avaliados foi medida utilizando-se estadiômetro, com precisão de 0,1 centímetros. Para medir a altura, o indivíduo permaneceu em pé, posição ereta, imóvel, com os braços estendidos ao longo do corpo, cabeça mantida no plano de Frankfurt. Ombros, nádegas e calcanhares tocaram o estadiômetro, permanecendo os joelhos e pés unidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado por fórmula que divide o peso (em quilogramas - kg) pela altura (em metros) ao quadrado. O resultado é expresso em kg/m² e a classificação conforme critério da OMS (Organização Mundial da Saúde) (OMS, 2006b):

$$IMC = \text{Peso (kg)} \div \text{Altura}^2(\text{m}^2)$$

Para a classificação foi utilizado o software OMS AntroPlus® para o cálculo do Z-score do índice IMC/I utilizado para as análises estatísticas (WHO, 2006a; WHO, 2006b).

A medida de circunferência do braço (CB) foi realizada utilizando-se fita métrica inelástica, com precisão de 0,1 centímetros, no lado não-dominante, com o indivíduo em pé, posição ereta. Para medição, primeiramente foi localizado na posição central, entre o ponto médio do braço e o extremo do ombro (processo acromial) e o ponto mais extremo do cotovelo (processo olecrânio). Essa localização é realizada com o braço flexionado junto ao corpo, em ângulo de 90 graus. No local identificado, foi posicionada a fita em torno do braço, sem comprimir a musculatura, o braço foi então estendido ao longo do corpo, permanecendo relaxado e a palma da mão voltada para a lateral do corpo (FRISANCHO, 1974).

A classificação das medidas de CB foi estabelecida conforme referência (BLACKBURN; THORNTON, 1979).

A prega cutânea tricipital (PCT) avaliada neste estudo, foi aferida do lado não-dominante, utilizando-se plicômetro, modelo Cescorf®, com precisão de 0,1 milímetro. Para medição da prega cutânea, o indivíduo permaneceu em pé, postura ereta. Foi identificado o local em que a prega seria medida, destacou-se a mesma de modo que o tecido muscular não fosse pinçado juntamente, o plicômetro foi posicionado perpendicularmente à dobra, soltando lentamente a pressão das hastes, a prega foi mantida pressionada durante a medição que dura 4 segundos. Para remover as hastes do plicômetro as mesmas foram abertas e retiradas lentamente do contato com a pele para não causar danos à pele ou à calibragem do aparelho. Cada medida de prega cutânea foi realizada em triplicata e utilizado no estudo a média aritmética das medidas (FRISANCHO, 1974).

Para a aferição da prega cutânea tricipital, foi localizada com auxílio de fita inelástica, o ponto médio entre o olecrano e o acrômio, com o braço flexionado em posição de 90 graus. Após, a prega deve ser mensurada na parte posterior do braço, com os braços relaxados e estendidos ao longo do corpo (FRISANCHO, 1974).

A classificação das medidas de PCT foi estabelecida conforme referência (BLACKBURN; THORNTON, 1979).

A Área Muscular do Braço (AMB) é calculada seguindo a fórmula e índice de classificação propostos por Frisancho (1981). A fórmula utiliza os valores obtidos de CB (em milímetros) e PCT (em milímetros), com resultado expresso em milímetros.

$$AMB (mm^2) = (CB (mm) - \pi PCT)^2 / 4\pi$$

A avaliação dos hábitos alimentares mantidos pelos indivíduos avaliados foi obtida por meio de recordatório alimentar de 24 horas. O recordatório alimentar foi coletado no dia da avaliação para inclusão no estudo e em mais duas ocasiões diferentes, contemplando um dia referente ao final de semana, no intuito de minimizar a limitação da existência de apenas um registro, o qual não seria representativo dos hábitos alimentares habituais. Este tipo de inquérito avalia a ingestão alimentar do dia anterior. O entrevistado é questionado sobre todos os alimentos e bebidas ingeridas nas últimas 24 horas, incluindo suplementos alimentares, bem como o tipo de preparação, porção consumida e marca comercial do alimento quando o mesmo for industrializado, horários e locais das refeições (LOURENÇO *et al.*, 2011).

Para o cálculo do valor nutricional de cada recordatório alimentar de 24 horas foi utilizado o programa de avaliação nutricional Avanutri® disponibilizado pelo

Departamento de Nutrição da UFPR, que utiliza tabelas de composição dos alimentos. As tabelas de composição dos alimentos utilizadas foram: tabela de composição de alimentos (TACO, 2006), tabela de composição de alimentos (PHIIPPI, 2002) e tabela de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil (IBGE, 2011) respectivamente. Na ausência de informações nutricionais de alimentos industrializados no banco de dados do software foram utilizadas as informações do fabricante. Como os recordatórios foram coletados em triplicata, foi incluída na análise do estudo a média aritmética obtida pelo cálculo dos três recordatórios disponíveis para: ingestão calórica, proteica, glicídica, lipídica, e de vitaminas lipossolúveis. Os valores obtidos foram comparados com base nas recomendações para FC e, de acordo com a faixa etária do avaliado (POOLE, 1995; SINAASPPEL *et al.*, 2002; BOROWITZ; BAKER; STALLINGS, 2002; INSTITUTE OF MEDICINE, 2005).

A ingestão de carboidrato foi considerada adequada quando esteve entre 40 e 55% do gasto energético total (GET), a ingestão proteica entre 15 e 20% do GET e a lipídica entre 30 e 40% do GET. O consumo de vitaminas lipossolúveis A, D, E, K foram avaliadas conforme valores de referência propostos pela EAR (*Estimated Average Requirement*), que se refere à necessidade média estimada, representando o valor de ingestão de um determinado nutriente para suprir as necessidades de 50% dos indivíduos saudáveis de grupos populacionais uma determinada faixa etária, estado fisiológico e sexo (INSTITUTE OF MEDICINE, 2003, INSTITUTE OF MEDICINE, 2005). Nos casos em que não há EAR devido à característica da distribuição dos dados na população saudável, foram utilizadas as referências: AI, (*Adequate Intake*), AMDR (*Acceptable macronutrient distribution range*), EI (*Energy Intake*), e da OMS (Organização Mundial da Saúde) definindo-se o percentual do grupo de indivíduos que estão acima ou abaixo dos valores de referência. Para o GER, os valores obtidos por calorimetria indireta foram utilizados como referência.

3.10.3 Avaliação do Gasto Energético de Repouso por Calorimetria Indireta

O Gasto energético de repouso (GER) foi avaliado com uso do aparelho Deltatrac II® MBM-100, Datex Instrumentarium Corp. Helsinki, Finland, no modo canópia (respiração espontânea). O aparelho era previamente ligado e assim

permanecia por 30 minutos antes dos exames e posteriormente era realizada a sua calibração, utilizando-se cilindro de gás contendo O₂ a 95% e CO₂ a 5%.

As medidas do GER foram realizadas na sala da Unidade Metabólica, em ambiente silencioso, escuro, climatizado a 25 graus célsius, pela manhã, com os indivíduos em jejum de 10-12 horas e repouso de 30 minutos. A coleta dos gases foi realizada durante 35 minutos, sendo os primeiros 5 excluídos do cálculo final (considerado período adaptativo). O indivíduo encontrava-se acordado durante todo o período de coleta.

Foram validados apenas os exames que apresentaram o coeficiente respiratório (QR) na faixa de 0,65 a 1,25.

O calorímetro foi calibrado utilizando o teste de queima de álcool conforme especificações do fabricante (*Datex-Engstrom Division, Instrumentarium Corporation*), no início, e a cada 3 meses até o final da coleta dos dados.

3.10.4 Fórmulas para Cálculo do Gasto Energético de Repouso Comparativo

3.10.4.1 Fórmula de Schofield

A fórmula de Schofield-HW (SCHOFIELD,1985) foi utilizada como uma das medidas comparativas do GER. Esta fórmula foi desenvolvida para crianças de 3 a 18 anos de idade e o resultado é expresso em quilocalorias (kcal):

a) Para meninos de 5 a 10 anos:

$$\text{GER} = (19,59 \times \text{peso (kg)}) + (1,303 \times \text{altura (cm)}) + 414,9$$

b) Para meninos de 10 a 15 anos:

$$\text{GER} = (16,25 \times \text{peso (kg)}) + (1,372 \times \text{altura (cm)}) + 515,5$$

c) Para meninas de 5 a 10 anos:

$$\text{GER} = (16,969 \times \text{peso (kg)}) + (1,618 \times \text{altura (cm)}) + 371,2$$

d) Para meninas de 10 a 15 anos:

$$\text{GER} = (8,365 \times \text{peso (kg)}) + (4,65 \times \text{altura (cm)}) + 200$$

3.10.4.2 Fórmula de Fleisch

A equação de Fleisch (FLEISCH, 1951) foi projetada especificamente para uso em populações pediátricas. O dado do GER, obtido pela fórmula foi extraído do calorímetro (fórmula padrão de referência do aparelho para a faixa pediátrica), dado este, gerado no momento de inserção dos dados dos indivíduos no aparelho. Este foi utilizado como medida comparativa. O resultado é expresso em quilocalorias (kcal):

$$\text{e) Tabelas de Fleisch (kcal/m}^2\text{/hora) } \times \text{ IMC } \times 24$$

3.10.5 Fórmula Utilizada para Cálculo do Gasto Energético Total

Para fins de cálculo do gasto energético diário de cada indivíduo, foi utilizada a fórmula descrita abaixo, adaptada de Long (1979), visto que o fator injúria da fórmula original foi retirado devido ao cálculo do GER ter sido obtido pela calorimetria indireta (CI):

$$\text{GET} = \text{GER (resultado obtido pela CI)} \times \text{Fator atividade}$$

- a) 20% (1,2) a 30% (1,3) se crianças e adolescentes sedentários
- b) 40% (1,4) a 50% (1,5) se crianças e adolescentes ativos

3.10.6 Exames Bioquímicos

Para análise bioquímica foram coletadas, no dia da avaliação, amostras de sangue de cada indivíduo incluído no estudo. A coleta foi realizada durante o período matutino, com o indivíduo em jejum, no laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas, por profissional treinado e capacitado, utilizando material descartável. O

material coletado foi acondicionado em frascos identificados e enviado para análise.

Neste estudo foram analisados:

- a) Albumina sérica: método biureto / verde de bromocresol
- b) Proteína C Reativa: método nefelometria
- c) Vitamina D: método imunoensaio quimioluminescente

Para a classificação dos níveis séricos de albumina, os parâmetros de normalidade adotados foram 3,5 a 5,0mg/dL segundo Doweiko, Nompoggi (1991 apud SANTOS *et al.*, 2004).

A proteína C reativa ultra sensível foi considerada adequada para descartar processo inflamatório quando $<0,5\text{mg/dL}$.

Para a vitamina D, a classificação obedeceu parâmetros estabelecidos por Holick (2007) em que: valor $\leq 20\text{ng/dL}$ foi considerado deficiente, resultado entre 21 e 29ng/dL foi considerado insuficiente e valor $\geq 30\text{ng/dL}$ foi considerado suficiente.

3.10.7 Exame de Pesquisa de Gordura nas Fezes

Para a detecção de gordura nas fezes, foi utilizado o teste de SUDAM III. Os indivíduos incluídos no estudo, foram orientados previamente, via telefone, a trazerem 2 recipientes com tampa, contendo fezes coletadas no dia anterior e entregarem à pesquisadora que encaminhou o material ao laboratório de microbiologia do Hospital de Clínicas. Os participantes foram orientados a obedecer os seguintes cuidados ao momento da coleta:

- a. Antes de coletar as fezes, foi orientado urinar no vaso sanitário para evitar a contaminação do material.
- b. Evitar o uso de talco, laxantes, antiácidos, contraste oral (utilizado em exames radiológicos), óleo de rícino e supositórios nos 3 dias que antecedem ao exame e no dia da coleta.
- c. Defecar em vasilhame limpo e seco.
- d. Evitar contaminação por gordura, água ou outro elemento.
- e. Conservar o material na geladeira após a coleta.

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o programa IBM SPSS® versão 21.

Para testar a normalidade dos dados, foi utilizado o Teste de Shapiro-Wilk ($p < 0,05$).

Os dados de distribuição normal foram analisados por meio de testes estatísticos paramétricos e os resultados apresentados como média e desvio-padrão. Os dados de distribuição assimétrica foram analisados com testes estatísticos não paramétricos e os resultados apresentados como mediana (mínimo-máximo).

A diferença entre 2 grupos foi verificada com o Teste T de Student. A diferença entre 3 grupos foi verificada com o teste ANOVA para distribuição normal com post-hoc de Tukey e o teste de Kruskal-Wallis para distribuição assimétrica.

Para as análises de correlação, foram utilizados o teste de correlação de Pearson para dados de distribuição normal e teste de correlação de Spearman quando a distribuição era assimétrica.

A associação entre variáveis qualitativas foi verificada através do teste Qui-Quadrado.

O nível de confiança adotado para os testes foi de 95%.

3.12 COMITÊ DE ÉTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR, com registro número: 2507.114/2011-05 O termo de aprovação do CEP, termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e termo de assentimento se encontram anexos (Anexo 1, Apêndice 2 e Apêndice 3 respectivamente).

3.13 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

Para a realização da pesquisa, foram consideradas as medidas para a proteção e minimização de quaisquer riscos aos indivíduos envolvidos, monitorização da coleta

de dados, confidencialidade e responsabilidade por parte do pesquisador e da instituição, conforme o compromisso previamente firmado com o comitê de ética e pesquisas em seres humanos do HC da UFPR.

3.14 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS

A pesquisadora recebeu bolsa de estudos concedida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Para a compra do gás utilizado nos exames de calorimetria indireta que foram realizados em parceria com o Departamento de Nutrição-UFPR, a pesquisa recebeu fomento do Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria do HC-UFPR. As análises bioquímicas foram realizadas em parceria com a Unidade de Apoio e Diagnóstico do HC-UFPR e fomento da empresa United Medical®.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Foram avaliados 40 crianças e adolescentes com FC, com idade entre 5 e 15 anos, mediana de 9,2 anos (5,4–14,9). A maioria dos indivíduos foi do sexo masculino (62,5%) e raça caucasiana (87,5%) (Tabela 1).

Todos os indivíduos avaliados residiam no estado do Paraná e 17,5% na cidade de Curitiba. O diagnóstico para a doença foi confirmado antes dos três primeiros meses de vida em 82,5% dos avaliados. A média do tempo de doença diagnosticada foi de $104,9 \pm 26,6$ meses. Dos indivíduos avaliados, 6 (15,0%) referiram ter irmãos com diagnóstico de FC e 31 (77,5%) fazem uso de enzimas pancreáticas regularmente (Tabela 1).

Quanto à colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, a maioria (60,0%) esteve livre de colonização no último ano. Entre os colonizados, (27,5%) apresentaram colonização intermitente e 12,5% crônica (Tabela 1).

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA ESTUDADA.

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA n (%)
Gênero	
Masculino	25 (62,5)
Feminino	15 (37,5)
Etnia	
Caucasiana	35 (87,5)
Amarela	1 (2,5)
Afro descendente	4 (10,0)
Idade ao diagnóstico	
≤ 3 meses	33 (82,5)
3,1 a 12 meses	3 (7,5)
> 12 meses	4 (10,0)
Idade na avaliação	
5 a 10 anos	24 (60,0)
10,1 a 15 anos	16 (40,5)
Colonização por <i>P. aeruginosa</i>	
Livre de colonização	24 (60,0)
Colonização intermitente	11 (27,5)
Colonização crônica	5 (12,5)
Uso de enzimas pancreáticas	
Sim	31 (77,5)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n=40

Quanto ao tipo de bactéria responsável pela colonização pulmonar, as mais frequentes foram *Staphylococcus aureus* (80%) e a *Haemophilus influenzae* (77,5%) (Figura 1).

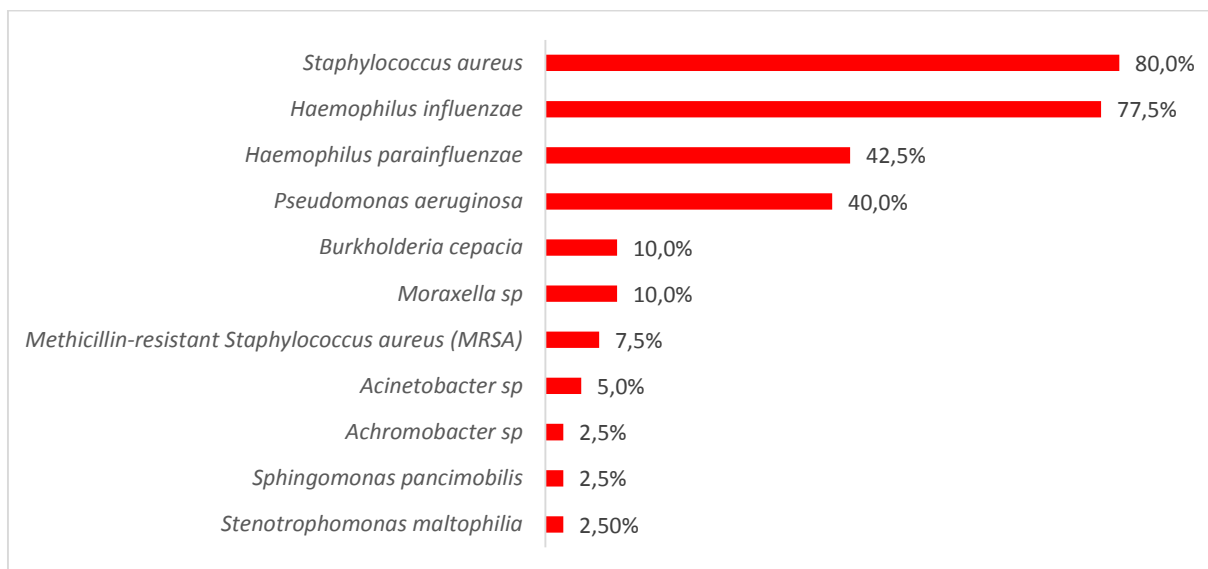


FIGURA 1. FREQUÊNCIA RELATIVA DE MICROORGANISMOS RESPONSÁVEIS PELA COLONIZAÇÃO PULMONAR IDENTIFICADOS NAS CULTURAS DE SECREÇÃO DE VIAS AÉREAS SUPERIORES REALIZADAS NO ÚLTIMO ANO.

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Os percentuais referem-se ao resultado positivo na totalidade dos indivíduos avaliados. Pode ser detectada a presença de mais de uma bactéria em um único indivíduo.

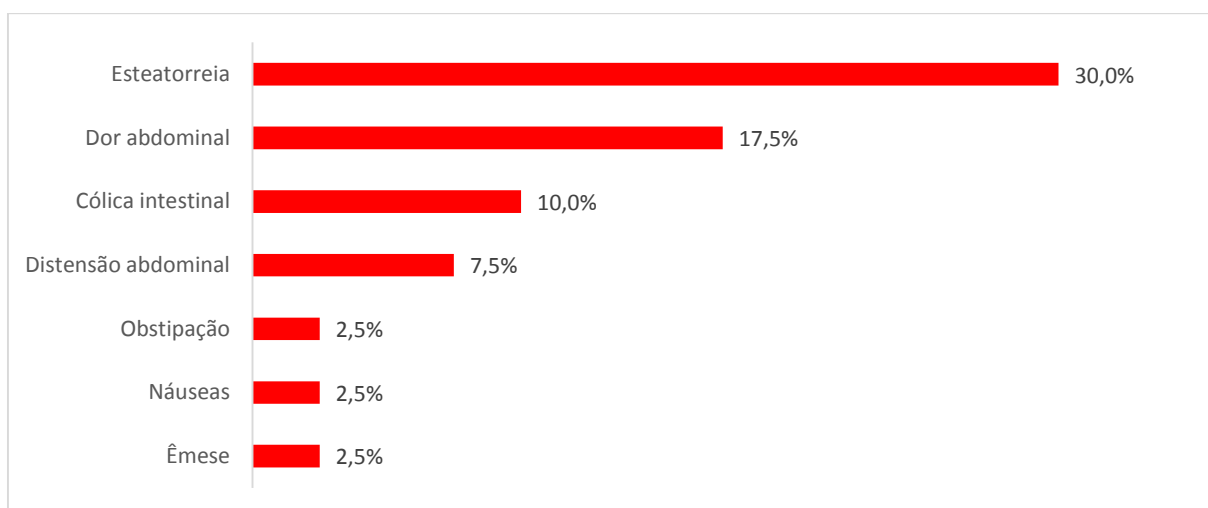


FIGURA 2. FREQUÊNCIA RELATIVA DOS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS REFERIDOS PELOS INDIVÍDUOS AVALIADOS.

FONTE: O autor (2014)

Em relação à presença de sintomas gastrointestinais, esteatorreia foi o mais prevalente (30,0%), seguido de dor abdominal, sintoma relatado por 17,5% dos avaliados (Figura 2).

4.2 ESTADO NUTRICIONAL

4.2.1 Avaliação Antropométrica e Bioquímica

A mediana do peso foi de 28,0 quilos (18,2 a 89) e a estatura média de $1,34 \pm 0,14$ metros. A média do Z-score para o índice IMC/I foi de $-0,09 \pm 1,35$. O IMC foi considerado adequado para 31 (77,5%) dos avaliados. Perda de peso foi referida por 9 indivíduos (22,5%), sendo que em 7 (17,5%) foi inferior a 5% do peso usual, valor não considerado grave. A adequação da PCT indicou reserva de tecido adiposo preservada em 28 (70,0%) dos avaliados (Tabela 2).

TABELA 2 MEDIDAS DO ESTADO NUTRICIONAL

PARÂMETRO NUTRICIONAL	FREQUÊNCIA n (%)
Sem perda ponderal nos últimos 6 meses	31 (77,5)
% Perda ponderal nos últimos 6 meses	
> 10%	1 (2,5)
> 5%	1 (2,5)
< 5%	7 (17,5)
IMC/I z score	
Baixo peso	2 (5,0)
Eutrofia	31 (77,5)
Sobrepeso	5 (12,5)
Obesidade	2 (5,0)
AMB	
Desnutrição grave	5 (12,5)
Desnutrição leve a moderada	10 (25,0)
Eutrofia	25 (62,5)
PCT	
Desnutrição grave	6 (15,0)
Desnutrição moderada	2 (5,0)
Desnutrição leve	3 (7,5)
Eutrofia	28 (70,0)
Obesidade	1 (2,5)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n=40; IMC/I: índice de massa corporal para a idade; AMB: área muscular do braço; PCT: prega cutânea triptal.

Níveis séricos de albumina estavam adequados em 37 (92,5%) indivíduos, com concentração média de $3,9 \pm 0,3$ g/dL. A mediana da proteína C reativa (PCR) foi 0,33mg/dL (0,32-2,28) e indicou níveis não sugestivos de infecção/inflamação em 80% dos casos. A dosagem de vitamina D sérica foi considerada deficiente em 7 (17,5%), insuficiente em 18 (45,0%) e suficiente em apenas 15 (37,5%) dos casos avaliados. O valor médio sérico foi de $28,8 \pm 7,6$ ng/mL (Tabela 3).

Pela avaliação antropométrica e bioquímica, a maioria dos indivíduos encontrava-se eutrófica. No entanto, 37,5% apresentaram alguma depleção de massa magra e 27,5% de gordura subcutânea.

TABELA 3 MEDIDAS BIOQUÍMICAS

PARÂMETRO BIOQUÍMICO	FREQUÊNCIA n (%)
PCR sérica (mg/dL)	
<0,5	32 (80,0)
0,51- 1,5	5 (12,5)
1,51-2,30	3 (7,5)
Albumina sérica (g/dL)	
3,0-3,4	3 (7,5)
3,5-4,0	28 (70,0)
>4,0	9 (22,5)
Vitamina D sérica (ng/mL)	
≤20	7 (17,5)
21-29	18 (45,0)
≥30	15 (37,5)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n=40; PCR: proteína C reativa, mg/dL: miligramas por decilitro, g/dL: gramas por decilitro, ng/mL: nanogramas por mililitro

A perda de gordura nas fezes foi detectada em 4 (10%) indivíduos, dos quais apenas 1 apresentou baixo IMC/l associado.

4.2.2 Avaliação Dietética

Vinte e oito (70,0%) dos indivíduos realizam de 5 a 6 refeições ao dia. A ingestão de suplemento alimentar hiperprotéico e hipercalórico (HP/HC) foi relatado por 33 (82,5%) dos indivíduos com frequência de 1x ao dia, em 90,9% daqueles que referiram a ingestão do mesmo. O uso diário de suplemento vitamínico foi relatado por 32 avaliados (80%), conforme protocolo de tratamento do ambulatório (Tabela 4).

Referente ao valor energético total (VET) ingerido baseado no recordatório alimentar, a ingestão alimentar foi superior às necessidades energéticas diárias (Tabela 4). A média da ingestão alimentar foi de $72,5 \pm 17,9$ kcal/kg superior à média do GET que foi de $53,0 \pm 9,6$ kcal/kg ($p < 0,01$). A ingestão de proteínas, carboidratos e lipídeos foi adequado para 21 (52,5%), 26 (65,0%) e 21 (52,5%) dos avaliados, respectivamente. A ingestão de carboidratos foi superior ao recomendado para 14 (35%) dos avaliados. Dezoito (45,0%) e 13 (32,5%) dos indivíduos apresentaram consumo de lipídeo e de proteína inferior ao recomendado respectivamente.

TABELA 4- CARACTERÍSTICAS DA INGESTÃO ALIMENTAR

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA n (%)
Número de refeições/dia	
3	4 (10,0)
4	8 (20,0)
5	19 (47,5)
6	9 (22,5)
Suplemento alimentar	
Sim	33 (82,5)
Não	7 (17,5)
Frequência de consumo do suplemento alimentar	
1 x ao dia	30 (90,9)
2 x ao dia	1 (3,0)
3 x ao dia	2 (6,1)
Consumo de suplemento de vitaminas lipossolúveis	
Sim	32 (80,0)
Não	8 (20,0)
Ingestão de macronutrientes (%)	Média \pm DP
Atingida do gasto energético total%	$132,3 \pm 35,0\%$
Kcal provenientes de carboidratos	$53,0 \pm 6,1\%$
Kcal provenientes de lipídeos	$30,7 \pm 4,8\%$
Kcal provenientes de proteínas	$16,8 \pm 3,7\%$

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n=40

A ingestão das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K foi adequada para 47,5%, 50,0%, 82,5% e 96,7% da população respectivamente. O consumo de sódio, colesterol e gordura saturada foram ingeridos em excesso por 70,0%, 42,5% e 85,0% dos avaliados, respectivamente (Tabela 5). Não houve correlação entre a ingestão alimentar de vitamina D e os seus níveis séricos ($p=0,29$).

TABELA 5- PERFIL DE CONSUMO DE VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS, FIBRAS E GORDURAS (n/%)

NUTRIENTE	ADEQUADO	INSUFICIENTE	EXCESSO
Vitamina A	1 (2,5)	9 (22,5)	30 (75,0)
Vitamina D	20 (50,0)	8 (20,0)	12 (30,0)
Vitamina E	33 (82,5)	7 (17,5)	-
Vitamina K	29 (96,7)	1 (3,3)	-
Fibras	5 (12,5)	35 (87,5)	-
Sódio	7 (17,5)	5 (12,5)	28 (70,0)
Colesterol	22 (55,0)	1 (2,5)	17 (42,5)
Gordura saturada	6 (15,0)	-	34 (85,0)

FONTE: O autor (2014)

4.3 GASTO ENERGÉTICO

A média de tempo de jejum para a realização do exame de calorimetria indireta (CI) foi de $11,2 \pm 0,6$ horas. Houve correlação significativa entre o gasto energético de repouso (GER) mensurado por CI e o GE estimado pelas fórmulas de Schofield e Fleisch (Tabela 6). A análise da variância não mostrou diferença significativa entre os valores médios de GE obtidos pelos 3 métodos ($p > 0,05$).

Não houve diferença entre o gasto energético de pacientes colonizados intermitentes ou crônicos e livres de colonização por *P. aeruginosa* (tabela 7). No grupo estudado não houve associação significativa entre os níveis sanguíneos de PCR e GER ($p = 0,40$).

TABELA 6- CARACTERÍSTICAS DO GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO AVALIADO POR FÓRMULAS E POR CALORIMETRIA INDIRETA

VARIÁVEIS	MÉDIA \pm DP
Calorimetria indireta	
Gasto energético de repouso (kcal/dia)*	1107,5 \pm 237,5
VCO ₂ (mL/kg/min)*	152,0 \pm 38,4
VO ₂ (mL/Kg/min)*	158,5 \pm 34,7
QR*	0,9 \pm 0,1
Tempo de jejum (h)*	11,2 \pm 0,6
Schofield	
Gasto energético de repouso (kcal/dia)*	1142,4 \pm 192,6
Fleisch	
Gasto energético de repouso (kcal/dia)*	1170,7 \pm 225,6

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n=40; *Correlação significativa entre GEB obtido por Calorimetria Indireta e Fórmula de Schofield ($p < 0,01$; $r = +0,79$); ** Correlação significativa entre GEB obtido por Calorimetria indireta e Fórmula de Fleisch ($p < 0,01$; $r = +0,78$; Test t de Student para comparação entre as médias obtidas por calorimetria e fórmulas ($p > 0,05$); Média \pm desvio padrão kcal= quilocalorias; h= horas; QR= coeficiente respiratório; VCO₂= produção de dióxido de carbono; VO₂= consumo de oxigênio.

TABELA 7- GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO OBTIDO POR CALORIMETRIA INDIRETA NOS DIFERENTES GRUPOS DE COLONIZAÇÃO PULMONAR POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (MÉDIA±DP)

TIPO DE COLONIZAÇÃO	GER TOTAL	GER/Kg
Livre	1093,2 ± 199,2	37,5 ± 9,5
Intermitente	1137,8 ± 305,0	35,8 ± 7,5
Crônica	1169,2 ± 328,7	34,6 ± 4,5

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n=40; ANOVA post-hoc de Tukey (p=0,77). GER: gasto energético de repouso; kcal: quilocalorias

Dos 18 indivíduos que realizaram o exame de espirometria, apenas 3 apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo leve. A presença deste distúrbio não apresentou relação significativa com o GER (p=0,15) (Tabela 8).

TABELA 8- CARACTERÍSTICAS DA ESPIROMETRIA (VEF1)

VEF1%*	FREQUÊNCIA n (%)
70-80%	3 (16,7)
81-90%	4 (22,2)
91-100%	4 (22,2)
>100%	7 (38,9)

FONTE: O Autor (2014)

NOTA: VEF1%= percentual do previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo

A mutação genética do gene *CFTR* mais prevalente foi a *DF508* (60,0%), destas 37,5% em homozigose e 22,5% em heterozigose (Tabela 9). O GER ajustado para o peso não apresentou diferença significativa no grupo da mutação *DF508* em homozigose quando comparado ao grupo da mutação *DF508* em heterozigose, com médias de 37,8 ± 7,7kcal/kg e 34,8 ± 4,6kcal/kg respectivamente (p<0,37). O GER ajustado para o peso nos indivíduos com a mutação *G542X*, também não apresentou diferença significativa quando comparado ao GER no grupo da mutação *DF508*, com médias de 41,9 ± 10,7 kcal/kg e 36,6 ± 6,6kcal/kg respectivamente (p<0,26).

TABELA 9- FREQUÊNCIA DE MUTAÇÕES ENCONTRADAS NO GENE *CFTR*

MUTAÇÃO	ALELO 1 n (%)	ALELO 2 n (%)
DF508	15 (37,5)	9 (22,5)
G542X	7 (17,5)	3 (7,5)
N1303K	1 (2,5)	3 (7,5)
2183AA-G	-	2 (5,0)

Fonte: O Autor (2014)

NOTA: foram identificadas as mutações em 23 indivíduos

5 DISCUSSÃO

Neste trabalho, não houve diferença significativa entre o gasto energético de repouso (GER) das crianças e adolescentes com FC obtido por CI em relação ao estimado por fórmulas preditivas, elaboradas para determinar o GER.

Considerando que as fórmulas preditivas são destinadas aos indivíduos saudáveis, a presença da doença não determinou aumento do gasto energético (GE) medido por CI. É relatado o aumento do GER em indivíduos com FC, embora isso não obrigatoriamente aconteça naqueles que estão estáveis e com doença pulmonar moderada (CARDOSO *et al.*, 2007). Portanto, indivíduos com FC podem apresentar grandes variações das necessidades energéticas (CLINICAL GUIDELINES, 2014). O GE pode estar aumentado, a exemplo dos indivíduos com má absorção secundária à insuficiência pancreática, com consequente esteatorreia não controlada pela reposição de enzimas; processo inflamatório crônico; perda proteica acentuada nas secreções pulmonares (CARDOSO *et al.*, 2007). Ajustes no GE estimado por fórmulas, deve ser considerado nestes casos.

A concordância entre o GE encontrado com diferentes métodos corrobora a utilização de fórmulas como estratégia para determinação da demanda calórica, uma vez que o método de aferição do GER através da CI, ainda é considerado oneroso, necessita mão-de-obra especializada e muitos centros não possuem o equipamento. Sendo assim, na ausência do calorímetro, pode-se utilizar tanto a fórmula de Schofield, quanto a fórmula de Fleisch. Estudos anteriores que testaram a precisão das equações de GER concluíram que as fórmulas da FAO/OMS e Schofield foram as melhores equações disponíveis para o cálculo GER em crianças e adolescentes (DIETZ; BANDINI; SCHOELLER, 1991; RODRIGUEZ *et al.*, 2002).

Indivíduos colonizados de forma crônica ou intermitente não apresentaram maiores taxas de GE. O incremento energético ocorre principalmente na presença de infecção aguda, dados não demonstrados no exame de PCR (apenas 20% apresentaram valores discretamente aumentados) e também reforçados por ausência de exacerbação pulmonar no momento da avaliação.

Embora não tenha sido detectada relação entre colonização e GER, é conhecido o impacto negativo da colonização precoce por *P. aeruginosa* no

prognóstico de indivíduos com FC, reforçando o emprego de estratégias de erradicação (SILVA-FILHO *et al.*, 2013).

Dos indivíduos que realizaram espirometria, somente três apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo leve, destes, apenas 1 com baixo peso pelo IMC. O distúrbio ventilatório obstrutivo leve não apresentou relação com o aumento do GER, no entanto, o número reduzido da amostra pode ter limitado o resultado. Estudos demonstram que o estado nutricional tem relação com a evolução da doença pulmonar em FC, influenciando qualidade de vida e a sobrevida (KOLETZKO; REINHARDT, 2001). A manutenção do estado nutricional adequado mostra-se essencial para a integridade do sistema respiratório na FC (STAPLETON *et al.*, 2001). Stallings *et al.* (2008) evidenciaram associação direta entre a função pulmonar e o estado nutricional, demonstrando que o índice de massa corpórea (IMC) acima do percentil 50 está associado diretamente a VEF1 superior a 80% do previsto.

Os indivíduos aqui estudados apresentam-se estáveis do ponto de vista metabólico e nutricional e que, neste caso, não há demanda para aumento no GE, mesmo na presença de colonização intermitente ou crônica.

A maioria dos dados publicados sobre GE de crianças com fibrose cística refere-se à população da América do Norte, região na qual predomina a mutação *DF508* (SHEIKH *et al.*, 2014). Estudos apontam que indivíduos com essa mutação têm um GER superior aos indivíduos com outras mutações conhecidas e que ainda, o GE seria elevado na presença de *DF508* em homozigose em relação à *DF508* em heterozigose. O que poderia ser explicado pelo fato de que a massa de células metabolicamente ativas destes indivíduos tem requerimento energético aumentado (THOMSON *et al.*, 1996; FUSTER *et al.*, 2007). Neste estudo 60% dos indivíduos apresentavam a mutação *DF508*, porém, não foi encontrada diferença significativa quando comparado o GER dos indivíduos com a mutação *DF508* e a mutação *G542X*, nem quando comparado o GER entre os indivíduos com a mutação *DF508* em homozigose e heterozigose. No entanto, o tamanho reduzido da amostra pode ter influenciado o resultado encontrado.

A Fundação de Fibrose Cística (CFF), publicou uma revisão sistemática baseada na evidência das recomendações para o manejo nutricional de indivíduos com FC, destacando as dificuldades de usar o percentual de peso em relação à altura ideal para avaliação antropométrica e sugere a utilização do percentil de IMC para avaliação de crianças com mais de dois anos de idade (STALLINGS *et al.*, 2008).

Nesse estudo, o IMC revelou que o estado nutricional foi adequado para 77,5% da amostra e 95,0% estavam com os níveis séricos de albumina adequados, concordante com o estudo realizado por Pereira et al., (2011) que encontraram 73,2% de eutróficos e 96,4% de indivíduos com o nível de albumina adequado. Reforça-se portanto uma transição positiva que vem ocorrendo como resultado da melhora nos parâmetros nutricionais nas últimas décadas já demonstrada em outros centros de referência para tratamento em FC (REIS *et al.*, 2000; ALVAREZ *et al.*, 2004; SIMON *et al.*, 2009).

Neste estudo o EN não pareceu ser afetado pela má absorção de gordura, visto que entre os 4 (10,0%) indivíduos com perda de gordura nas fezes detectada pelo SUDAM III, apenas um estava desnutrido e os demais estavam eutróficos. A insuficiência pancreática é uma das manifestações clínicas mais comuns da FC (FARIAS, et al., 1997; SIMON *et al.*, 2009; SHEIKH *et al.*, 2014), resultando em má absorção de nutrientes no lúmen intestinal quando não controlada com a suplementação enzimática. O baixo percentual de perda de gordura nas fezes encontrado neste estudo pode estar associado ao uso rigoroso diário de enzimas pancreáticas relatado por 77,5% dos indivíduos. A informação relatada pelos pais quanto a esteatorreia não foi relevante, visto que a perda de gordura nas fezes efetivamente foi aquém dos casos de esteatorreia referidos.

O acompanhamento da ingestão alimentar, bem como a ingestão de suplementos alimentares contribuem para o aporte nutricional satisfatório, porém os suplementos não devem ser substitutos de refeição (CLINICAL GUIDELINES, 2014). Neste estudo, a utilização de suplementos alimentares e vitamínicos foi relatado por 82,5% e 80% dos indivíduos respectivamente. Em relato da equipe de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a suplementação alimentar e vitamínica era utilizada regularmente por 65,9% e 97,6% dos indivíduos respectivamente (SIMON *et al.*, 2009).

A proporção média de calorias consumidas ($132,28 \pm 34,96\%$) excedeu a quantidade recomendada na literatura, o que também é relatado em outros estudos (PEREIRA *et al.*, 2011; SIMON *et al.*, 2009). Historicamente, os pacientes com FC são estimulados a consumir dietas com elevada densidade calórica, o que explicaria os resultados encontrados.

Conforme relatado pelos avaliados e familiares, 70,0% dos indivíduos realizam de 5 a 6 refeições ao dia, o que condiz com um fracionamento alimentar adequado. No entanto, foi observado inadequação alimentar para vitamina D e fibra alimentar em

50,0% e 87,5% da população respectivamente e excesso de consumo de sódio, colesterol, e gordura saturada por 70,0%, 42,5% e 85,0% respectivamente, demonstrando semelhança à inadequação alimentar de crianças e adolescentes saudáveis. O estudo Nutri-Brasil Infância, (2008), mostrou que cerca de 62,0% das crianças entre 4 e 6 anos apresentaram ingestão deficiente de vitamina D ($59,2 \pm 41,2$ UI/dia). Veiga *et al.*, (2013) demonstraram que mais de 70,0% dos adolescentes apresentaram um consumo de sódio superior ao valor de ingestão máxima tolerável. Estudo realizado por Pinho *et al.*, (2014) encontrou que o colesterol era consumido acima das quantidades recomendadas por 48,0% dos adolescentes e o consumo de fibra alimentar era insuficiente em 35,3% dos avaliados. A ingestão excessiva de colesterol, gordura saturada e sódio, bem como a inadequação do consumo de fibras alimentares contribuem para a baixa qualidade da alimentação das crianças e adolescentes fibrocísticos ou saudáveis, caracterizando uma dieta aterogênica que, em longo prazo, pode provocar doenças cardiovasculares (DISHCHEKENIAN, 2011).

O recordatório alimentar de 24 horas, apesar das limitações é um método muito utilizado para coletar dados dietéticos e acompanhar a ingestão alimentar da população geral, principalmente quando realizado em triplicata e incluindo um dia do final de semana (RUGGERI *et al.*, 2012).

Apesar da média de ingestão alimentar ter sido superior ao GE, a maioria dos avaliados era eutrófica. Tal resultado pode sugerir bloqueio intestinal causado pela presença de muco espesso, contribuindo para a absorção incompleta dos nutrientes ingeridos (LAI, 2000). Ainda, pode ter ocorrido superestimação do consumo alimentar referido no recordatório, ou que tenham sido incluídos neste inquérito dias que não refletiram o real comportamento alimentar, bem como, a alteração da microbiota intestinal destes indivíduos, o que acarreta prejuízo na função digestória.

De maneira geral, os dados refletem uma população de crianças e adolescentes fibrocísticos não catabólicos, o que reporta ao fato de que os indivíduos tinham, em sua maioria, quadro clínico estável, bom estado nutricional, adequada ingestão alimentar quantitativa, e acompanhamento clínico frequente. Outros estudos também descrevem bom estado clínico e nutricional, sendo esses parâmetros semelhantes aos estudados em centros de referência para FC em países desenvolvidos. O adequado estado nutricional associado ao melhor prognóstico clínico, justifica a avaliação e terapia nutricional individualizada e de rotina nestes pacientes (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2011; FORTE *et al.*, 2012).

6 CONCLUSÃO

- a) Não houve diferença entre GER obtidos por meio de CI em relação aos valores obtidos pelas fórmulas utilizadas neste estudo. O uso das fórmulas disponíveis na literatura é indicado na ausência de calorímetro.
- b) Indivíduos com colonização intermitente ou crônica por *P. aeruginosa*, distúrbio ventilatório leve, PCR sérica aumentada e mutação genética *DF508* não apresentaram incremento energético.
- c) A média do consumo alimentar para calorias, sódio, colesterol e gordura saturada foi superior ao recomendado na literatura.
- d) O estado nutricional foi considerado adequado para a maioria dos indivíduos avaliados. Não houve associação do estado nutricional com perda de gordura nas fezes.

REFERÊNCIAS

ADAMS, E. Cuidado nutricional na doença pulmonar. In: MAHAN L. K; ARLIN M. T. **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 8ª ed. São Paulo: Rocca; 1995. p.620-3.

ADDE, F.V. *et al.* Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, 2011. **Associação médica brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar**. Fibrose Cística: Diagnóstico e Tratamento, 31/01/2011.

ADDE, F.V. *et al.* Suplementação dietética em pacientes com fibrose cística. **J Pediatr**. (Rio J). v.73, n5, 317-23, 1997.

ALVAREZ, A.E. *et al.* 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.), v. 80, n. 5, p. 371-379, 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASSISTÊNCIA A MUCOVISCIDOSE – **ABRAM**. Disponível em: <<http://www.abram.org.br>> Acesso em: 15/01/2014.

ASSOCIAÇÃO DE ASSISTÊNCIA À MUCOVISCIDOSE DO PARANÁ – **AAMPR**. Disponível em: <<http://www.aampr.org.br/br/inicial>> Acesso em: 21/01/2014.

BLACKBURN, G.L; THORNTON, P. A. Nutricional assesment of the hospitalized patients. **Med Clin North Am**. 63:1103-15, 1979.

BOGARDUS, C. *et al.* Familial dependence of the resting metabolic rate. **N Engl J Med** 1986; 315: 96-100.

BOROWITZ, D; BAKER, R.D; STALLINGS, V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 2002 Sep; 35(3):246-59.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de atendimento da criança com desnutrição grave em nível hospitalar. Brasília, 2005.

BRASIL. SAS/MS nº 263, de 18 de julho de 2001. Fibrose cística: enzimas pancreáticas. Brasília; 2001 [acesso 2014 jan].

BURSZTEIN, S. *et al.* Mathematical analysis of indirect calorimetry measurements in acute ill patients. **Am J Clin Nut**, v. 50, p. 227-230, 1989.

CARDOSO, A.L. *et al.* Nutrição e fibrose cística. **Rev Bras Nutr Clin** 2007; 22(2): 146-54.

CASTRO, L.P., DANI, R. Defeitos entéricos da absorção. In: DANI, R., CASTRO, L.P. **Gastroenterologia clínica**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.733-757.

CHAVES, C.R.M.M.; CUNHA, A.L.P. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. **Rev Paul Pediatr.** 2012; 30(1):131-8.

CLINICAL GUIDELINES: Care of children with cystic fibrosis. Royal Brompton Hospital & Harefield NHS Trust. United Kingdom, 2014. [Acesso 2014 maio 23] Disponível em: www.rbht.nhs.uk/childrencf.

COHEN-CYMBERKNOH, M.; SHOSEYOV, D.; KEREM, E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. **Am J Resp Crit Care Med** 02/2011; 183(11):1463-71.

COREY, M; FAREWELL, V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970- 1989. **Am J Epidemiol** 1996; 143: 1007-17.

COREY, M. *et al.* A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. **J Clin Epidemiol** 1988; 41:583 91.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION (2012) Patient Registry: Annual Data Report 2011. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation.

DANFORTH, E.J.R. Diet and obesity. **Am J Clin Nutr** 1985; 41(5 suppl):1132-45.

DAVIS, P.M. Cystic Fibrosis since 1938. **Am J Resp Crit Care Med**, v. 173, p. 475-482, 2006.

DIENER, J.R.C. Calorimetria indireta. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 43, n.3, jul./set. 1997.

DIETZ, W.H.; BANDINI, L.G.; SCHOELLER, D.A. Estimates of metabolic rate in obese and nonobese adolescents. **J Pediatr.** 1991; 118.:146-149.

DISHCHEKENIAN, V.R.M. *et al.* Padrões alimentares de adolescentes obesos e diferentes repercussões metabólicas. **Rev Nutr** 2011; 24(1):17-29.

DOMINGUEZ-MUÑOZ, J.E. Pancreatic Enzyme Therapy for Pancreatic Exocrine Insufficiency. **Curr Gastroenterol Rep** 2007, 9:116–122.

DORING, G. *et al.* Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. **Eur Respir J.**, v. 16, n. 4, p. 749-767, 2000.

DOWEIKO, J.P.; NOMPLEGGI, D.J. Role of albumin in human physiology and pathophysiology, 1991. In: SANTOS, et al. Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. **Rev Nutr.**, Campinas, 17(3):339-349, jul./set., 2004.

DUARTE, A.C.; CASTELLANI, F.R. **Semiologia nutricional**. Ed Axcell Books do Brasil Editora Ltda. RJ: 2002, 70-91

DURNIN, J.A. Practical estimates of energy requirements. **J Nutr** 1991; 121: 1.907-13.

ELEYN, D.H.; KINNEY, J.M.; ASKANAZI, J. Energy expenditure in surgical patients. **Surg Clin North Am** 1981; 61:545-56.

EVANS, A.K., FITZGERALD, D.A., MCKAY, K.O. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. **Eur Respir J** 2001; 18 (5): 784-9.

FALCÃO, H.; JAPIASSÚ, A. M. Uso de albumina humana em pacientes graves: controvérsias e recomendações. **Rev Bras Ter Intensiva** vol.23 no.1 São Paulo Jan./Mar. 2011

FARIAS, L. *et al.* Aspectos Clínicos da Fibrose Cística. Experiência no Hospital de Clínicas da UFPR, 1980-1986. **Pediatria**, São Paulo, v.19, n.4, 241-48, 1997.

FAUCI, A.S. *et al.* Harrison's Principles of internal medicine, 2005 apud DIAS, A.C.F, *et al.* Gasto Energético Avaliado pela Calorimetria Indireta. **Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, 2009.

FIATES, G.M.R. *et al.* Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. **Rev. Nutr.**, Campinas, 14(2): 95-101, maio/ago., 2001.

FLEISCH, A.L. Le metabolisme basal standart et as determination aumoyen du "metabocalculator". **Helv Med Acta**, 1951; 18:23-44.

FITZSIMMONS, S.C. *et al.* High dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. **N Engl J Med** 1997;336:1283-89.

FORTE, G.C. Indicadores antropométricos e de ingestão alimentar como preditores da função pulmonar em pacientes com fibrose cística. **J Bras Pneumol.** 2012; 38(4):470-476.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr.** 1981; 34(11):2540-5.

FRISANCHO, A.R. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assesement of nutritional status. **Am J Clin Nutr**, v. 27, 1052-58, 1974.

FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DO PARANÁ- FEPE Disponível em: <<http://www.fepe.org.br/estatisticas.html>> Acesso em: 10/02/2014.

FUSTER, C.O. *et al.* Analysis of Energy Expenditure in Adults With Cystic Fibrosis: Comparison of Indirect Calorimetry and Prediction Equations. **Arch Bronconeumol.** 2007;43(7):366-72.

GASPAR, M.C.A. *et al.* Resultado de intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. **J Pediatr.** Rio J. Vol. 78, Nº2, 2002.

GONÇALVES, L.C. Fibrose Cística: Estudo das variações de sequência do gene CFTR na população pediátrica portuguesa. 2013. 63f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular Molecular) - Departamento de Biologia, Faculdade de Ciências - Universidade do Porto, Porto. 2013.

GRUDTNER, V.S.; WEINGRILL, P.; FERNANDES, A.L. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. **Rev Bras Reumatol** – Vol. 37, Nº 3, Mai/Jun, 1997 143.

HAACK, A., NOVAES, M.R.G. Multidisciplinary care in cystic fibrosis; a clinical nutrition review. **Nutr Hosp.** v27, n2, 362-71, 2012.

HAMMOND, K.B. *et al.* Efficacy of Statewide Neonatal Screening for Cystic Fibrosis by Assay of Trypsinogen Concentrations. **N Engl J Med** 1991; 325:769-74.

HOLICK, M.F. Vitamin D Deficiency. **N Engl J Med** 2007; 357:266-81.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa dos orçamentos familiares 2008-2009: tabelas de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil** / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro. 345p. 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients), Food and Nutrition Board.** National Academy of Sciences, 2005.

INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board. **Dietary Reference Intakes.** Applications in dietary planning. Washington DC: National Academy Press, 2003.

KAMIMURA, M.A. *et al.* Avaliação Nutricional. In: Cuppari, L (ed). **Guia de Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto.** 2ed. Barueri, SP: Editora Manole, 2005. P.89-127.

KEREM, E.; COREY, M.; GOLD, R. Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. **J Pediatr** 1990; 116:714-9.

KOCH, A. *et al.* Symptoms in chronic constipation. **Dis Colon Rectum** 1997; 40:902-6.

KOLETZKO, S.; REINHARDT, D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. **Early Hum Dev.** 2001; 65(Suppl 2):S53-61.

KREDA, S.M. *et al.* Characterization of Wild-Type and delta F508 Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator in **Human Respiratory Epithelia.** **Molecular Biology of the Cell**, v. 16, p. 2154-67, 2005.

LAI, I.I.C. *et al.* Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. **Pediatrics** 2000; 105:53-61.

LEE, T.W. *et al.* Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. **J Cyst Fibros**, v.2, n.1, 29-34, 2003.

LITTLEWOOD, J.M.; WOLFE, S.P.; CONWAY, S.P. Diagnosis and Treatment of Intestinal Malabsorption in Cystic Fibrosis. **Pediatric Pulmonology** 41:35–49 (2006).

LONG, C.L. *et al.* Metabolic response to injury and illness: Estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. **JPEN** 1979. 3:452-456.

LOURENÇO, P.K.A.C. *et al.* Comparação de três programas computacionais utilizados na avaliação de recordatório alimentares 24 horas. **J Health Inform**, v.3, n.1, 13-18, 2011.

LUDER, E. *et al.* Efficacy of a nonrestricted fat diet in patients with cystic fibrosis. **Am J Dis Child** 1989; 143:458-64.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil. Vigilância alimentar e nutricional – Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

MOLINA, P.; BURSZTEIN, S.; ABUMRAD, N. Theories and assumptions on energy expenditure. **Crit Care Clin** 1995; 11: 587-601.

MONTEIRO, F.M.; CUNHA, R.C.O. Vias aéreas superiores in: Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência da Rede de Serviços Próprios. Hospital Infantil Joana de Gusmão. Fibrose cística enfoque multidisciplinar / Secretaria de Estado da Saúde; Coordenação geral Norberto Ludwig Neto. - Florianópolis, 2009. 688 p. Cap. VIII- pg 171-189.

NAVARO, J; MUNCK, A; VARILLE, V. Energy balance and nutritional support in cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol** 1995; 11:74-5.

PEREIRA, *et al.* Perfil nutricional de pacientes com fibrose cística em um centro de referência no sul do Brasil. **Rev HCPA** 2011;31(2):131-137.

PHILIPPI, S.T. Tabela de Composição de alimentos: suporte para decisão nutricional. 2 ed. São Paulo: Coronário; 135p, 2002.

PHOEHLMAN, E.T.; HORTON, E.S. Necessidades energéticas: avaliação e necessidades em humanos. In: SHILS, M., OLSON, J.A., SHIKE, M., ROSS, A.C. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. São Paulo: Manole, v.1, 2003. p. 103- 113.

PINHO, *et al.* Excesso de peso e consumo alimentar em adolescentes de escolas públicas no norte de Minas Gerais, Brasil. **Ciênc Saúde coletiva** vol.19 no.1 Rio de Janeiro Jan. 2014.

POOLE, S. Dietary Treatment of Cystic Fibrosis. In: **Hodson e Gedds. Cystic Fibrosis**; 383-95,1995.

POWELL, C.J. Colonic toxicity from pancreatins: a contemporary safety issue. **Lancet** 1999; 353:911-15.

RAMSEY, B.W, *et al.* A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. **N Engl J Med** 2011; 365:1663-72.

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** 1992; 55:108–16.

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**, v. 7, n. 1, p. 15-22, 2008.

REIS, F.J.C; DAMACENO, N. Fibrose Cística. *Jornal de Pediatria*- Vol. 74, Supl. 1, 1998.

REIS, F.J.C. *et al.* Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. **Rev Ass Med Brasil** 2000; 46(4): 325-30.

RIBEIRO, A.F.; RIBEIRO, J.D.; RIBEIRO, M.A.G.O. Fibrose Cística. In: LOPES, A. C. **Tratado de Clínica Médica**: Cap. 224 Fibrose Cística 2ª Ed. São Paulo: Roca, 2009.

RIBEIRO, J.D.; RIBEIRO, M.A.G.O.; RIBEIRO, A.F. Controvérsias na fibrose cística: do Pediatra ao especialista. **J Pediatr**, v. 78, suppl. 2, p. S171- S185, 2002.

RIDKER, R.M. *et al.* C- Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. **N Engl J Med** **342**, 836-843 (2000).

ROCHA, E.E.M.A. Determinação do gasto energético em pacientes críticos. In: FERRO, C. H.; AZEVEDO, J. R. A.; LOSS, S. H. **Nutrição parenteral e enteral em UTI**. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 1-23.

RODRIGUEZ, G. *et al.* Resting energy expenditure in children and adolescents: agreement between calorimetry and prediction. **Clin Nutr** 2002; 21(3):255-260.

ROWE, S.M.; VERKMAN, A. S. Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Correctors and Potentiators. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3, a009761, 2013.

RUGGERI, B.F.F. *et al.* Desenvolvimento de um recordatório alimentar estruturado e computadorizado para acompanhamento do consumo alimentar de escolares. *Nutrire Ver. Soc Bras Aliment Nutr*; 37(3), dez. 2012.

SCRIMSHAW, N.S; TAYLOR, C.E; GORDON, J.E. Interaction of nutrition and infection. OMS Monograph Series nº 57. Geneva: World Health Organization; 1957. p.1

SCHOFIELD, W.N. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr. Clin Nutr.*, 1985; 39:5-41.

SHEIKH, S. *et al.* Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonol.** April 2014, Volume 2, Article 33.

SILVA, D.; LACERDA, A.P. Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. **Rev Port Cardiol.** 2012;31(11):733-745.

SILVA-FILHO, L.V.R.F. *et al.* Infecção por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico e tratamento. **J Bras Pneumol.** 2013;39(4):495-512.

SILVA-FILHO, L.V.F.; BUSSAMRA, M.H.C.F.; NAKAIE C.M.A. Fibrose cística com dosagem de cloro no suor normal: relato de caso. **Rev Hosp Clin.** 2003; 58(5):260-2.

SILVA, S.J.; WAITZBERG, D.L. Gasto Energético. In: WAITZBERG, DL. **Terapia nutricional oral, enteral e parenteral.** 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 327-342.

SIMON, M.I.S.S. *et al.* Associação entre o estado nutricional e a ingestão dietética em pacientes com fibrose cística. **J Bras Pneumol.** vol.35 no.10. São Paulo Oct. 2009.

SIMONSON, D.C.; DEFRONZO, R.A. Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. **Am J Physiol** 1990; 258: E399- E412.

SINAASAPPEL M. *et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. **J Cyst Fibros**, v. 1, p. 51-75, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. – São Paulo, 2009. 112 p.

SOUZA, H.P.H.M. *et al.* O diagnóstico sorológico pode detectar a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* mais rápido do que as culturas em crianças com fibrose cística? Um estudo de coorte prospectivo. **RBAC**, v.44, n.2, 70-76, 2012.

STALLINGS, V.A. *et al.* Clinical practice guidelines on growth and nutrition subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practise recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: result of a systematic review. **J Am Diet Assoc.** 2008; 108: 832-839.

STAPLETON, D. *et al.* Height and weight fail to detect early signs of malnutrition in children with cystic fibrosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2001 Sep;33(3):319-25.

SUEN, V.M. *et al.* Effect of hypocaloric meals with different macronutrient compositions on energy metabolism and lung function in obese women. **Nutrition** 2003; 19:703-7.

TACO. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) NEPA-UNICAMP-Versão II. 3ª ed. Campinas, SP: NEPAUNICAMP, 2006.

TANGPRICHA, V. *et al.* An Update on the Screening, Diagnosis, Management, and Treatment of Vitamin D Deficiency in Individuals with Cystic Fibrosis: Evidence-Based Recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. **JCEM** 2012, Vol 97, Issue 4

THOMSON, M.A. *et al.* Measured versus predicted resting energy expenditure in infants: a need for reappraisal. **J Pediatr.** 1995; 126:21–7.

THOMSON, M.A. *et al.* Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis. **J Pediatr**. 1996; 129:367-73.

TSUI, L.C. *et al.* Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. **Science**. V.230, 1054-7, 1985.

VANZANT, R.S. Influence of diet and exercise on energy expenditure: a review. **Int J Sport Nutr** 1992; 2:1-19.

VEIGA, G.V. *et al.* Inadequação do consumo de nutrientes entre adolescentes brasileiros. **Rev Saúde Pública** vol.47 supl.1 São Paulo Feb. 2013.

WEBB, P. The measurement of energy expenditure. **J Nutr** 1991; 121: 1.897-901.

WELSH, M.J. Fibrose Cística. *In*: GOLDMAN, L.; BENNETT, J., C. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. Vol 1, p. 444-448.

WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. Complementary feeding in the WHO Multicentre Growth Reference Study. **Acta Paediatr Suppl**, v. 450, p.27-37, 2006a.

WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta Paediatr Suppl**, v. 450, p.76-85, 2006b.

WHO. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis (2004).

WHO. The Treatment of Diarrhoea. A manual for Physicians and other senior health workers, 2005; 4th rev.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Ficha de Anamnese.....	68
Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	72
Apêndice 3 – Termo de Assentimento.....	75

APÊNDICE 1 FICHA DE ANAMNESE

Nome: _____

Data da avaliação: ___/___/___ Nº do prontuário: _____

Sexo: (1) M (2) F Data nascimento: ___/___/___ Idade: _____

Endereço: _____
_____Cidade: (1) Curitiba (2) Outra: _____ Telefone contato: res - _____ outros -

Etnia: (1) caucasiana (2) amarela (3) negra (4) outra

Membros da família: () pai () mãe () irmãos – quantos: _____ () outros: _____
TOTAL: _____Escolaridade do responsável: (1) ensino fundamental incompleto (2) ensino fundamental completo (3) ensino
médio incompleto

(4) ensino médio completo (5) ensino superior incompleto (6) ensino superior completo

Renda mensal familiar: (1) menos de 1 salário mínimo (2) 1 a 2 salários mínimos (3) 3 a 4 salários mínimos (4)
mais de 4 salários mínimos

Freqüenta escola: () Não () sim

Data do diagnóstico FC: ___/___/___ - Idade na ocasião: _____ anos

Tempo de
tratamento: _____

Irmãos com FC: (0) não (1) sim – quantos: _____

Colonização por Pseudomonas (0) não (1)sim – Outro (0) não (1)sim Qual:
_____Uso de corticóide atualmente: (0) não (1)sim – Dose dia:

Uso de corticóide no último ano: (0)não (1)sim – Dose dia: _____

Tempo de uso: _____

Uso de enzimas: (0) não (1)sim: Dose dia:

Outros medicamentos:

Sintomas GI presentes: 0 não – 1 sim

() Náuseas () Êmese () Dist. Abd () Disfagia () Odinofagia () Diarréia () Obstipação

Evacuações: (1) 3 ou mais x ao dia (2) 2 vezes ao dia (3) diárias (4) 1 a 2 x semana (5) 3 a 4 vezes semana

Consistências das fezes: (1) normal (2) pastosa (3) líquida

Coloração: (1) normal (2) esverdeada (3) amarela (4) acolia

Presença de gordura nas fezes: () Onão () 1sim

Atividade Física:

(1) todo dia (2) 1x semana (3) 2x semana (4) 3x semana (5) nunca

Internações anteriores: (0) não (1) sim – quantas:

(1) relacionada à FC (2) outras causas:

HÁBITO ALIMENTAR/ SUPLEMENTAÇÃO:

Refeições diárias realizadas: 0 não 1 sim

() desjejum () colação () almoço () lanche () jantar () ceia

Uso de complemento nutricional: () Onão () 1sim

Se, sim – Quais:

Dose:

Kcal / PTN / CHO / LIP / Ca / Vit ADEK:

ANTROPOMETRIA:

Peso atual:	Peso usual:
Peso ideal:	Altura:

CB:	CMB:
PCT:	
PCB:	

Classificações:

Adeq.CB:	Adeq.PCT:
Adeq.CMB:	P/A:
A/I:	P/I:

EXAME FÍSICO:

Cifose torácica: () Não () Sim

CALORIMETRIA INDIRETA:

GORDURA NAS FEZES:

ESPIROMETRIA:

	Exames Laboratoriais	Data	Valor
1	Hemograma completo		
	Eritrócitos		
	Hemoglobina		
	VG		
	VCM		
	HCM		
	CHCM		
	RDW		
	Plaquetas		
	Leucócitos		
	Linfócitos		
	Neutrófilos		
	Bastões		
2	Cálcio		

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

a) Seu filho está sendo convidado a participar de um estudo intitulado CONSUMO ALIMENTAR E GASTO ENERGÉTICO BASAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UM BALANÇO ENERGÉTICO COMPLEXO E MULTIFATORIAL. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

b) O objetivo desta pesquisa é avaliar o estado nutricional e adequação do consumo alimentar ao gasto energético de crianças e adolescentes com fibrose cística.

c) Caso seu filho participe da pesquisa, será necessário que no dia agendado para a consulta médica, colete-se também algumas medidas para verificar o crescimento, desenvolvimento e nutrição do seu filho, como peso (aferido em uma balança), circunferência abdominal aferida através de uma fita métrica inelástica (que não estica), comprimento (medido por uma espécie de régua, chamada antropômetro), circunferência do braço, circunferência cefálica (ambos medidos através de uma fita métrica inelástica), prega cutânea tricipital (medida através de um instrumento utilizado para mensurar a gordura corporal, não invasivo), realizar exame físico nutricional, exames de sangue como Hemograma completo, Proteínas total e frações (É um bom marcador para detectar os déficits nutricionais crônicos), Pré-albumina (proteína que está diminuída na desnutrição), Interleucinas 1, 6 e 8 (para avaliar o sistema imunológico, inflamação), Pesquisa de gordura neutra (para avaliar absorção de gordura).

Antes de coletar as fezes para a realização da pesquisa de gordura, será necessário:

- Urinar no vaso sanitário para evitar a contaminação do material,
- Evitar o uso de talco, laxantes, antiácidos, contraste oral (utilizado em exames radiológicos), óleo de rícino e supositórios nos 3 dias que antecedem ao exame e no dia da coleta,
- Defecar em vasilhame limpo e seco (separar 2 amostras),
- Evitar contaminação por gordura, água ou outro elemento,
- Entregar ao laboratório o mais rápido possível após a coleta.

Será necessário inclusive responder sobre a história alimentar habitual (alimentos e bebidas e quantidades consumidas habitualmente, (medidos em colheres, copos, xícaras) através de um recordatório alimentar descrito em folha de sulfite e entregue pelo pesquisador) quando solicitada. Seu filho será também submetido a um exame que estima o gasto de energia, este é realizado com o paciente deitado em uma maca, após

Versão- Agosto 2013


MARIA JOSÉ MUCELIN
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do HC/UFPR
Matrícula 7462

uma (canópia) objeto redondo que não causa desconforto, risco á saúde ou dor será colocada na sua cabeça, utilizando como medida a inspiração e expiração do paciente. O mesmo deverá encontrar-se em jejum por um período de 10 a 12 horas. O tempo de realização do exame, dura aproximadamente 35 minutos. Não será utilizado para o mesmo nenhum tipo de material perfurante nem cortante.

d) Os riscos que envolvem o tratamento do seu filho são: O risco da retirada de sangue (dor e hematoma local), sem mais riscos para os pacientes avaliados, sendo esta pesquisa considerada importante para que se conheça a real diferença entre o gasto energético de crianças e adolescentes fibrocísticas e crianças e adolescentes saudáveis (comparação pela literatura).

e) Para tanto, seu filho será submetido a uma avaliação nutricional e avaliação do gasto energético basal no mesmo dia agendado para a consulta médica.

f) É entendido que a má digestão e absorção intestinal encontrada nos pacientes com fibrose cística interfere de forma impactuante no seu crescimento e desenvolvimento adequados. Neste sentido, a definição do gasto energético e a avaliação do consumo alimentar habitual serve de subsídio para um tratamento nutricional eficaz e conseqüente melhora na sobrevida dos mesmos.

g) A nutricionista pesquisadora Rubia Mara Jung Leite, telefone (41) 9945-7815 ou (41) 3521-7137, responsável pelo estudo ou a co-orientadora da pesquisa Dra Regina Maria Vilela, telefone 9111-5454 podem ser contatadas a qualquer momento.

h) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.

i) A autorização para participação do seu filho neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar a participação do seu filho no estudo ou se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

j) Será respeitado o consentimento do paciente em participar da pesquisa, quando o mesmo puder compreender o estudo em questão.

k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pela pessoa que executa a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto se qualquer informação for



divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada para que a confidencialidade seja mantida.

l) O paciente não terá despesas para participar da pesquisa.

m) Pela participação do seu filho no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital.

n) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o nome do participante, e sim um código.

o) O material coletado será de uso exclusivo da pesquisa, mas caso outras pesquisas se fizerem necessárias o material poderá ser utilizado, desde que aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper a participação do meu filho no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete o seu tratamento com o meu médico ou nutricionista. Sei que qualquer problema relacionado ao tratamento do meu filho será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do responsável legal

RG: _____

Data: _____

Assinatura do Pesquisador

RG: _____

Data: _____



TERMO DE ASSENTIMENTO

a) Você está sendo convidado a participar de um estudo intitulado CONSUMO ALIMENTAR E GASTO ENERGÉTICO BASAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UM BALANÇO ENERGÉTICO COMPLEXO EMULTIFATORIAL. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

b) O objetivo desta pesquisa é avaliar o estado nutricional e adequação do consumo alimentar ao gasto energético de crianças e adolescentes com fibrose cística.


c) Caso aceite participar da pesquisa, será necessário que no dia agendado para a consulta médica, colete-se também algumas medidas para verificar o seu crescimento, desenvolvimento e nutrição, como peso (aferido em uma balança), circunferência abdominal aferida através de uma fita métrica inelástica (que não estica), comprimento (medido por uma espécie de régua, chamada antropômetro), circunferência do braço, circunferência cefálica (ambos medidos através de uma fita métrica inelástica), prega cutânea tricipital (medida através de um instrumento utilizado para mensurar a gordura corporal, não invasivo), realizar exame físico nutricional, exames de sangue como Hemograma completo, Proteínas total e frações (É um bom marcador para detectar os déficits nutricionais crônicos), Pré-albumina (proteína que está diminuída na desnutrição), Interleucinas 1, 6 e 8 (para avaliar o sistema imunológico, inflamação), Pesquisa de gordura neutra (para avaliar absorção de gordura).

Antes de coletar as fezes para a realização da pesquisa de gordura, será necessário:

- Urinar no vaso sanitário para evitar a contaminação do material,
- Evitar o uso de talco, laxantes, antiácidos, contraste oral (utilizado em exames radiológicos), óleo de rícino e supositórios nos 3 dias que antecedem ao exame e no dia da coleta,
- Defecar em vasilhame limpo e seco (separar 2 amostras),
- Evitar contaminação por gordura, água ou outro elemento,
- Entregar ao laboratório o mais rápido possível após a coleta.

Será necessário inclusive que você responda sobre a sua história alimentar habitual (alimentos e bebidas e quantidades consumidas habitualmente, (medidos em colheres, copos, xícaras) através de um recordatório alimentar descrito em folha de sulfite e entregue pelo pesquisador) quando solicitada. Você também será submetido a um exame que estima o gasto de energia, este é realizado com você deitado em uma maca, após uma espécie de capacete (objeto redondo) que não causa desconforto, risco à sua

Versão- Agosto 2013


MARIA JOSÉ MOCELIN
Membro do Comitê de Ética em Pesquisas
em Seres Humanos do HC/UFRP
Matrícula 7462

saúde ou dor será colocada na sua cabeça, utilizando como medida a inspiração e expiração do paciente. O mesmo deverá encontrar-se em jejum por um período de 10 a 12 horas. O tempo de realização do exame, dura aproximadamente 35 minutos. Não será utilizado para o mesmo nenhum tipo de material perfurante nem cortante.

d) Os riscos que envolvem o seu tratamento são: Os riscos da retirada de sangue (dor e hematoma local), a pesquisa é importante para que se conheça a real diferença entre o gasto energético de crianças fibrocísticas e crianças saudáveis (comparação pela literatura).

e) Para tanto, você será submetido a uma avaliação nutricional e avaliação do gasto energético basal no mesmo dia agendado para a consulta médica.

f) É entendido que a má digestão e absorção intestinal encontrada nos pacientes com fibrose cística interfere de forma impactante no seu crescimento e desenvolvimento adequados. Neste sentido, a definição do gasto energético e a avaliação do consumo alimentar habitual serve de subsídio para um tratamento nutricional eficaz e conseqüente melhora na sobrevida dos fibrocísticos.

g) A nutricionista pesquisadora Rubia Mara Jung Leite, telefone (41) 9945-7815 ou (41) 3521-7137, responsável pelo estudo ou a co-orientadora da pesquisa Dra Regina Maria Vilela, telefone 9111-5454 podem ser contatadas a qualquer momento.

h) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.

i) A autorização para sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar a participação ou se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

j) Será respeitado seu consentimento em participar da pesquisa, quando puder compreender o estudo em questão.

k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pela pessoa que executa a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada para que a

confidencialidade seja mantida.

l) Você não terá despesas para participar da pesquisa.

m) Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital.

n) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá o seu nome e sim um código.

o) O material coletado será de uso exclusivo da pesquisa, mas caso outras pesquisas se fizerem necessárias o material poderá ser utilizado, desde que aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico ou nutricionista. Sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Assinatura do participante (quando o mesmo for capaz de compreender o estudo em questão).

RG: _____



ANEXO

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	79
--	----



Curitiba, 17 de agosto de 2012.

Ilmo (a) Sr. (a)
Nelson Augusto Rosário Filho
Hospital de Clínicas da UFPR
Curitiba - PR

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado: "CONSUMO ALIMENTAR E GASTO ENERGÉTICO BASAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: UM BALANÇO ENERGÉTICO COMPLEXO E MULTIFATORIAL", foi analisado com pendência pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 31 de maio de 2011. Após, analisada a pendência encaminhada pela pesquisadora, este CEP/HC considera o projeto aprovado em 17 de agosto de 2012.

O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0114.0.208.000-11
Registro CEP: 2507.114/2011-05

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: fevereiro de 2013.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

PRODUÇÃO ACADÊMICA

PRODUÇÃO ACADÊMICA – ARTIGO CIENTÍFICO

Folha de rosto

Título: GASTO ENERGÉTICO AFERIDO POR CALORIMETRIA INDIRETA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Título Curto: GASTO ENERGÉTICO EM FIBROSE CÍSTICA

Autores:

Rubia M Jung Leite¹

Ana Manuela Ordoñez²

Antônio C Riedi³

Regina M Vilela⁴

Nelson Augusto Rosário Filho⁵

1-Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Paraná, Brasil (2014)

rubia_jung@hotmail.com

<http://lattes.cnpq.br/6482263584292434>

2-Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Paraná, Brasil (2014)

mannu_ordonez@yahoo.com.br

<http://lattes.cnpq.br/7953753896665014>

3-Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Paraná, Brasil(2006) Professor da Universidade Federal do Paraná, Brasil

pneumoriedi@yahoo.com.br

<http://lattes.cnpq.br/3460836490821851>

4-Doutorado em Human Nutrition pela McGillUniversity, Canadá(2006) Professora Adjunta do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Paraná, Brasil regina.vilela@mail.mcgill.ca

<http://lattes.cnpq.br/6714696191067380>

5-Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Estadual de Campinas, Brasil(1994) Professor titular da Universidade Federal do Paraná, Brasil

nelson.rosario@ufpr.br

<http://lattes.cnpq.br/9586520484706376>

Conflito de interesses: nada a declarar

Instituição: Universidade Federal do Paraná- Brasil

Contato pré-publicação e Correspondência: Rubia M. Jung Leite. Rua José de Alencar, 1307, apto 13. Alto da XV – Curitiba, Brasil. CEP 80040-070.

Telefone: 55 41 3521-7137. Endereço eletrônico: rubia_jung@hotmail.com

Contagem total de palavras: 2537

Contagem de palavras do resumo: 250

Número de tabelas e figuras: 3

RESUMO

Introdução: A desnutrição na Fibrose Cística é multifatorial e está relacionada ao aumento do risco de mortalidade. Redução da ingestão alimentar, má absorção intestinal e elevação do gasto energético de repouso podem contribuir para o agravamento da doença. A calorimetria indireta aferi o gasto energético de repouso de 24 horas, permitindo prescrição dietoterápica acurada. **Objetivo:** Avaliar possível incremento energético decorrente do fator doença por meio da concordância entre gasto energético de repouso estimado por fórmulas e o obtido por calorimetria indireta. **Método:** Estudo transversal, observacional analítico não comparado, no qual foram avaliadas 40 crianças e adolescentes com idade entre 5 e 15 anos. A avaliação compreendeu a história clínica, antropometria, gasto energético aferido por calorimetria indireta e comparado com as fórmulas de Fleisch e Schofield, albumina sérica, Proteína C Reativa e gordura fecal. **Resultados:** 77,5% dos indivíduos estavam eutróficos. O gasto energético aferido por calorimetria teve média de 1107,47kcal/kg/dia. Houve correlação significativa ($p < 0,01$) entre o gasto energético de repouso obtido por calorimetria e estimado pelas fórmulas. A mutação genética mais prevalente foi *DF508*, seguida pela mutação *G542X*; sem diferença significativa no gasto energético de repouso entre ambas. Níveis séricos de albumina estavam adequados em 95% dos indivíduos. A Proteína C Reativa estava adequada em 80% dos casos. Apenas 10% dos avaliados apresentaram perda de gordura nas fezes. **Conclusão:** Não houve incremento energético decorrente do fator doença nos avaliados. As fórmulas Schofield e Fleisch são instrumentos úteis para o cálculo do gasto energético de repouso na ausência do calorímetro.

Palavras-chave: Fibrose Cística. Calorimetria Indireta. Estado Nutricional.

ABSTRACT

Introduction: Malnutrition in cystic fibrosis is multifactorial and related to increased risk of mortality. Reduction of food intake, intestinal malabsorption and increased resting energy expenditure may contribute to the worsening of the disease. Indirect calorimetry assesses the resting energy expenditure of 24 hours, allowing accurate dietotherapeutic prescription. **Objective:** To evaluate energy increment due to the disease factor by agreement between resting energy expenditure estimated by formula and that obtained by indirect calorimetry. **Method:** Cross-sectional study, observational analytic not compared, in which 40 children and adolescents aged 5 to 15 years were evaluated. The evaluation included a medical history, anthropometry, energy expenditure measured by indirect calorimetry and compared with the formulas of Schofield and Fleisch, serum albumin, C-reactive protein and fecal fat. **Results:** 77.5% of subjects were eutrophic. Energy expenditure measured by calorimetry averaged 1107,47kcal / kg / day. There was a significant correlation ($p < 0.01$) between resting energy expenditure obtained by calorimetry and estimated by formulas. The most prevalent genetic mutation was DF508, followed by G542X mutation no significant difference in resting energy expenditure between the two. Serum albumin levels were adequate in 95% of subjects. C-reactive protein were normal in 80% of cases. Only 10% of the assessed had loss of fat in the stool. **Conclusion:** There was no increase in energy due to the disease factor in evaluated. The Schofield and Fleisch formulas are useful for the calculation of resting energy expenditure in the absence of the calorimeter instruments.

Keywords: Cystic Fibrosis. Indirect Calorimetry. Nutritional Status.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença monogenética de herança autossômica recessiva, crônica e letal, causada pela disfunção da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), mais comum entre indivíduos caucasianos, com frequência estimada de 1:2.500 nascidos vivos em países desenvolvidos.^{1,2} No Brasil, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a incidência é de aproximadamente 1:6.900 nascidos vivos.³ Estudos regionais sugerem que a incidência da doença na região Sul e Sudeste é de aproximadamente 1:7.500 nascidos vivos, com menor número de casos nas regiões Sudeste e Norte do país.⁴

Dentre as complicações da disfunção da proteína CFTR, estão a perda progressiva da função pulmonar, insuficiência pancreática e desnutrição.²

Aproximadamente 60% dos indivíduos com FC possuem insuficiência pancreática ao nascimento e outros perdem gradualmente a função do pâncreas exócrino ao longo do tempo. O tratamento com suplementos de enzimas pancreáticas auxilia na absorção dos nutrientes e protege da desnutrição.⁵

A desnutrição na FC tem causa multifatorial e está relacionada ao aumento do risco de mortalidade. Os quadros de anorexia associados à fase de exacerbação pulmonar e a má absorção intestinal frequente nesta população, podem prejudicar a ingestão e absorção de nutrientes. Ainda, sugere-se que a presença da FC cause elevação do gasto energético de repouso (GER), aumentando a demanda nutricional. Associados, esses fatores podem contribuir com a perpetuação da desnutrição.

A intervenção nutricional torna-se fundamental no tratamento da FC uma vez que os prejuízos nutricionais, associados ao aumento no GER podem afetar o crescimento e desenvolvimento dos indivíduos, bem como agravar o prognóstico da doença. Neste sentido, a calorimetria indireta (CI), método padrão ouro que afere com precisão o GER diário por meio das trocas gasosas pulmonares ocorridas durante o ciclo respiratório,⁶ contribui para a elaboração de prescrições dietoterápicas mais fidedignas, melhorando a qualidade do manejo nutricional.

Foram objetivos deste trabalho comparar valores de GER obtidos por CI e por meio do uso de fórmulas pré-estabelecidas na literatura, analisando se fatores clínicos como colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, distúrbio ventilatório, alteração da

Proteína C Reativa e mutação genética *DF508* estão associados às maiores taxas de GER.

MATERIAL E MÉTODO

Delineamento do estudo:

Trata-se de estudo transversal não-comparado, observacional, analítico, realizado em um hospital terciário, com serviço de referência no tratamento de FC. Foram excluídos aqueles indivíduos fora da faixa etária preconizada (5 a 15 anos, com diabetes, dependentes de oxigenioterapia, submetidos a transplante pulmonar ou quando não foi possível fazer contato para convidar à participação na pesquisa. O ambulatório atende 134 crianças e adolescentes, 68 com idade entre 5 e 15 anos, dentre as quais 28 não participaram do estudo, 1 por recusa, 20 por falha no contato telefônico e 7 por falta no dia da consulta. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR. A coleta dos dados ocorreu no período de outubro de 2012 a agosto de 2013. A avaliação envolveu dados da história clínica e ingestão alimentar (avaliada por recordatório alimentar de 24 horas aplicado em triplicada, incluindo um dia de final de semana). O cálculo dos nutrientes ingeridos foi feito com utilização do programa Avanutri®. A avaliação da antropometria inclui cálculo dos índices de massa corporal (IMC), que foi calculado pela fórmula de Quetelet, na qual o peso (kg) é dividido pelo quadrado da estatura (m), classificado de acordo com a idade (IMC/I) utilizando-se as curvas de crescimento da WHO.⁷ Foi utilizado o programa WHO AntroPlus® para cálculo do Z-score do IMC/I. Medidas de circunferência do braço (CB) e prega cutânea tricipital (PCT),⁸ foram analisadas isoladamente e para cálculo da área muscular do braço (AMB).⁹ A data do diagnóstico de FC e a mutação genética responsável pela doença foram dados coletados do prontuário.

Gasto energético por Calorimetria Indireta:

O gasto energético de repouso (GER) foi aferido por calorimetria indireta (aparelho Deltatrac II® MBM-100, *Datex Instrumentarium Corp. Helsinki, Finland*), no modo canópia, respiração espontânea. O aparelho era ligado 30 minutos antes do início dos exames. Além disso, antes de iniciar o exame era realizada calibração do aparelho, utilizando-se gás contendo O₂ a 95% e CO₂ a 5%. As medidas do GER foram realizadas em ambiente silencioso, escuro, climatizado a 25 graus célsius, pela

manhã, com os indivíduos em jejum de 10-12 horas e repouso de 30 minutos. A coleta dos gases foi realizada durante 35 minutos, sendo os primeiros 5 minutos excluídos do cálculo final (considerado período adaptativo). O indivíduo encontrava-se acordado durante todo o exame. O calorímetro foi calibrado utilizando o teste de queima de álcool conforme especificações do fabricante (*Datex-Engstrom Division, Instrumentarium Corporation*), no início, e a cada 3 meses até o final da coleta dos dados. O resultado foi comparado com as fórmulas de Fleisch e Schofield.^{10,11}

Colonização pulmonar:

A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* foi verificada por meio de coleta de cultura de escarro e swab de vias aéreas superiores. A classificação da colonização foi estabelecida com base em padrões encontrados na literatura.^{12,13}

Espirometria:

Para avaliação da função pulmonar, foram utilizados os resultados de testes de espirometria disponíveis em prontuário, realizados no período de até 3 meses anterior ao início da pesquisa. A função pulmonar foi considerada normal quando o VEF1 foi superior a 80% do previsto.¹⁴

Exames bioquímicos:

A albumina sérica foi considerada normal quando esteve entre 3,5 e 5,0mg/dL.¹⁵ Os valores séricos de vitamina D foram classificados suficientes quando ≥ 30 ng/dL.¹⁶ Foi descartado processo inflamatório agudo quando a proteína C reativa ultrasensível foi inferior a 0,5mg/dL.¹⁷ A presença de gordura nas fezes foi verificada pelo teste de SUDAM III, sendo os resultados apenas de caráter quantitativo.

Análise estatística

Foi utilizado o programa IBM SPSS® versão 21. Para testar a normalidade dos dados, foi utilizado o Teste de Shapiro-Wilk ($p < 0,05$). Os dados de distribuição normal foram analisados por meio de testes estatísticos paramétricos e os resultados apresentados como média e desvio-padrão. Os dados de distribuição assimétrica foram analisados com testes estatísticos não paramétricos e os resultados apresentados como mediana (mínimo-máximo). A diferença entre 2 grupos foi verificada com o Teste T de Student. A diferença entre 3 grupos foi verificada com o teste ANOVA e post-hoc de Tukey para distribuição normal. Para as análises de correlação, foram utilizados o teste de

correlação de Pearson e Spearman. O nível de confiança adotado para os testes foi de 95%.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Foram incluídos no estudo 40 crianças e adolescentes com FC, com idade entre 5 e 15 anos, mediana de 9,2 anos (5,4–14,9). Predominaram indivíduos do sexo masculino (62,5%) e raça caucasiana (87,5%). O diagnóstico para a doença foi confirmado antes dos três primeiros meses de vida em 82,5% dos avaliados. A média do tempo de doença diagnosticada foi de $8,7 \pm 2,2$ anos. Dos indivíduos avaliados, 6 (15%) tinham irmãos com diagnóstico de FC e 31 (77,5%) faziam uso de enzimas pancreáticas regularmente. A maioria (60%) esteve livre de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* no último ano. Entre os colonizados, 27,5% apresentaram colonização intermitente e 12,5% crônica.

TABELA 1- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA ESTUDADA.

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA n (%)
Gênero	
Masculino	25 (62,5)
Feminino	15 (37,5)
Etnia	
Caucasiana	35 (87,5)
Amarela	1 (2,5)
Afro descendente	4 (10,0)
Idade ao diagnóstico	
≤ 3 meses	33 (82,5)
3,1 a 12 meses	3 (7,5)
> 12 meses	4 (10,0)
Idade na avaliação	
5 a 10 anos	24 (60,0)
10,1 a 15 anos	16 (40,5)
Colonização por <i>P. aeruginosa</i>	
Livre de colonização	24 (60,0)
Colonização intermitente	11 (27,5)
Colonização crônica	5 (12,5)
Uso de enzimas pancreáticas	
Sim	31 (77,5)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n=40

ESTADO NUTRICIONAL E EXAMES

O Z-score do IMC/I teve média de $-0,09 \pm 1,35$ e foi considerado adequado para 31 (77,5%) dos avaliados. A adequação da PCT indicou reserva de tecido adiposo preservada em 28 (70%) dos avaliados e 15 (37,5%) apresentaram alguma depleção de massa magra. Níveis séricos de albumina estavam adequados em 37 (92,5%) indivíduos, com concentração média de $3,9 \pm 0,3$ g/dL. A mediana da proteína C reativa (PCR) foi 0,33 mg/dL (0,32 - 2,28), com níveis não sugestivos de infecção/inflamação em 80% dos casos. A média do valor sérico de vitamina D foi $28,79 \pm 7,62$ ng/mL e os níveis foram considerados deficientes em 7 (17,5%), insuficientes em 18 (45%) e suficientes em 15 (37,5%) casos. A perda de gordura nas fezes foi detectada em apenas 4 (10%) indivíduos, dos quais apenas 1 apresentou baixo IMC/I associado. Vinte e oito (70%) dos indivíduos realizam de 5 a 6 refeições ao dia. A ingestão de suplemento alimentar foi relatada por 33 (82,5%) indivíduos. O uso diário de suplemento vitamínico foi relatado por 32 avaliados (80%), conforme protocolo de tratamento do ambulatório (Source®, 4 a 10 anos: 1 cápsula/dia, maiores de 10 anos: 2 cápsulas/dia). De acordo com o recordatório alimentar, a média de ingestão calórica diária foi significativamente superior à média do gasto energético total (GET) ($72,51 \pm 17,87$ e $53,04 \pm 9,57$ kcal/kg respectivamente, $p < 0,01$). Isso representou ingestão calórica média de $132 \pm 35\%$ do GET estimado.

GASTO ENERGÉTICO

A média de tempo de jejum para a realização do exame de calorimetria indireta (CI) foi de $11,2 \pm 0,6$ horas. Houve correlação significativa entre o gasto energético de repouso (GER) mensurado por CI e o GE estimado pelas fórmulas de Schofield e Fleisch (Tabela 2). O GE médio obtido pelos três métodos não apresentou diferença significativa ($p > 0,05$). Não houve diferença entre o gasto energético de pacientes colonizados intermitentes ou crônicos) e livres de colonização por *P. aeruginosa* (tabela 3). No grupo estudado não houve associação significativa entre os níveis sanguíneos de PCR e GER ($p = 0,40$).

TABELA 2- CARACTERÍSTICAS DO GASTO ENERGETICO DE REPOUSO AVALIADO POR MEIO DE FÓRMULAS E CALORIMETRIA INDIRETA.

VARIÁVEIS	MÉDIA±DP
Calorimetria indireta	
Tempo de jejum (horas)	11,2±0,6
Gasto energético em repouso (kcal/kg/dia) *	1107,5±237,5
VCO ₂ (mL/kg/min)	152,0±38,4
VO ₂ (mL/kg/min)	158,5±34,7
QR	0,9±0,1
Schofield	
Gasto energético de repouso (kcal/kg/dia) *	1142,4±192,6
Fleisch	
Gasto energético de repouso (kcal/kg/dia) *	1170,7±225,6

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n=40; *Correlação significativa entre GEB obtido por Calorimetria Indireta e Fórmula de Schofield ($p<0,01$; $r=+0,79$);** Correlação significativa entre GEB obtido por Calorimetria indireta e Fórmula de Fleisch ($p<0,01$; $r=+0,78$); Test t de Student para comparação entre as médias obtidas por calorimetria e fórmulas ($p>0,05$); Média \pm desvio padrão kcal= quilocalorias; h= horas; QR= coeficiente respiratório; VCO₂= produção de dióxido de carbono; VO₂= consumo de oxigênio.

Somente 18 indivíduos realizaram espirometria, dos quais 3 apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo leve com média do Z-score para o índice IMC/I $-0,17 \pm 2,73$. A presença deste distúrbio não apresentou relação significativa com o GER ($p=0,147$).

TABELA 3- GASTO ENERGÉTICO DE REPOUSO OBTIDO POR CALORIMETRIA INDIRETA CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DA ESPIROMETRIA, MUTAÇÕES NO GENE *CFTR* E NOS DIFERENTES GRUPOS DE COLONIZAÇÃO PULMONAR POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (PA) (MÉDIA±DP)

VARIÁVEIS	GER TOTAL (kcal)	GER/Kg (kcal)
Espirometria VEF1% (n=18) (A)		
Alterada (70-80%)	1240±105,4	39,8±4,2
Normal (> 81%)	1195±125,9	36,3±2,5
Mutação (n=23) (B)		
DF508	1018,1±223,6	33,3±9,3
G542X	1140,7±284,9	33,0±6,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=40) (C)		
Livre de colonização	1093,2±199,2	37,5±9,5
Colonização Intermitente	1137,8±305,0	35,8±7,5
Colonização Crônica	1169,2±328,7	34,6±4,5

FONTE: O autor (2014)

NOTA: (A) Teste t de Student ($p=0,15$); (B) Teste t de Student ($p=0,26$); (C) ANOVA post-hoc de Tukey ($p=0,77$); VEF1%= percentual do previsto do volume expiratório forçado no primeiro segundo; GER: gasto energético de repouso; kcal: quilocalorias.

A mutação genética foi identificada em 23 indivíduos, dos quais 60% apresentaram a mutação *DF508* (37,5% em homozigose e 22,5% em heterozigose). O GER ajustado para o peso não apresentou diferença significativa no grupo da mutação *DF508* em homozigose quando comparado ao grupo da mutação *DF508* em heterozigose, com médias de $37,8 \pm 7,7$ kcal/kg e $34,8 \pm 4,6$ kcal/kg respectivamente ($p<0,37$). O GER ajustado para o peso nos indivíduos com a mutação *G542X*, também não apresentou

diferença significativa quando comparado ao GER no grupo da mutação *DF508*, com médias de $41,9 \pm 10,7$ kcal/kg e $36,6 \pm 6,6$ kcal/kg respectivamente ($p < 0,26$).

DISCUSSÃO

No estudo aqui apresentado não foi encontrada diferença significativa entre o gasto energético de repouso (GER) obtido por CI em relação aos valores estimados por fórmulas elaboradas para determinar o GER. Considerando que as fórmulas são destinadas aos indivíduos saudáveis, a doença não determinou aumento do gasto energético (GE) na população estudada. É relatado o aumento do GER em indivíduos com FC, embora isso não obrigatoriamente aconteça naqueles que estão estáveis e com doença pulmonar moderada,¹⁸ o que indica que indivíduos com FC podem apresentar variações das necessidades energéticas.¹⁹ O GE pode estar aumentado naqueles indivíduos com má absorção secundária à insuficiência pancreática, processo inflamatório crônico e perda proteica acentuada nas secreções pulmonares.¹⁸ Ajustes no GE estimado por fórmulas devem ser considerados nestes casos.

Apesar de relatada na literatura a associação entre quadros de infecção pulmonar e aumento do GE,^{18,19} no presente estudo indivíduos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* de forma crônica ou intermitente não apresentaram maiores taxas de GE. Este achado pode ser justificado pela ausência de quadros agudos de infecção (PCR esteve elevada em apenas 20% dos casos). De fato, a maior parte dos avaliados não apresentava quadro de exacerbação pulmonar no momento da avaliação e foi pequena a taxa de colonizados crônicos por PA.

Dos indivíduos que realizaram espirometria, três apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo leve, destes, apenas 1 com baixo peso pelo IMC. O distúrbio ventilatório obstrutivo leve não apresentou relação significativa com o aumento do GER, no entanto, o número reduzido da amostra pode ter limitado o resultado. Estudos demonstram que o EN tem relação com a evolução da doença pulmonar em FC, influenciando qualidade de vida e a sobrevivência.²⁰ A manutenção do EN adequado mostra-se essencial para a integridade do sistema respiratório na FC.²¹ Stallings *et al.*²² evidenciaram associação direta entre a função pulmonar e o EN, demonstrando que o índice de massa corpórea (IMC) acima do percentil 50 está associado diretamente a VEF₁ superior a 80% do valor de referência. A Fundação de Fibrose

Cística (CFF), sugere a utilização do percentil de IMC para avaliação de crianças com mais de dois anos de idade.²² Nesse estudo, o IMC, revelou que o estado nutricional foi adequado para 77,5% da amostra e 95,0% estavam com os níveis séricos de albumina adequados, concordante com o estudo realizado por Pereira et al.,²³ que encontraram 73,2% de eutróficos e 96,4% de indivíduos com o nível de albumina adequado. Reforça-se portanto, uma transição positiva que vem ocorrendo como resultado da melhora nos parâmetros nutricionais nas últimas décadas já demonstrada em outros centros de referência para tratamento em FC.^{24,25,26}

A maioria dos dados publicados sobre GE de crianças com fibrose cística refere-se à população da América do Norte, região na qual predomina a mutação *DF508*.²⁷ Estudos apontam que indivíduos com essa mutação têm um GER superior aos indivíduos com outras mutações conhecidas e que ainda, o GE seria elevado na presença de *DF508* em homozigose em relação à *DF508* em heterozigose. O que poderia ser explicado pelo fato de que a massa de células metabolicamente ativas destes indivíduos tem requerimento energético aumentado.^{28,29} Neste estudo 60% dos indivíduos apresentavam a mutação *DF508*, porém, não foi encontrada diferença significativa quando comparado o GER dos indivíduos com a mutação *DF508* e a mutação *G542X*, nem quando comparado o GER entre os indivíduos com a mutação *DF508* em homozigose e heterozigose. No entanto, o número reduzido de pacientes com mutação genética identificada pode ter influenciado no resultado encontrado.

A insuficiência pancreática é uma das manifestações clínicas mais comuns da FC,^{30,26,27} resultando em má absorção de nutrientes no lúmen intestinal quando não controlada com a suplementação enzimática. Neste estudo o EN não pareceu ser afetado pela má absorção de gordura, visto que entre os 4 (10,0%) indivíduos com perda de gordura nas fezes detectada pelo SUDAM, apenas um estava desnutrido e os demais estavam eutróficos. O baixo percentual de perda de gordura nas fezes encontrado neste estudo pode estar associado ao uso rigoroso diário de enzimas pancreáticas relatado por 77,5% dos indivíduos.

O acompanhamento da ingestão alimentar, bem como a ingestão de suplementos alimentares contribuem para o aporte nutricional satisfatório, porém, os suplementos não devem ser substitutos de refeição.¹⁹ Relatos da literatura descrevem altas proporções de indivíduos com FC que utilizam suplementos alimentares e vitamínicos diariamente, bem como médias de ingestão calórica que superam o gasto energético

diário.^{26,23} Estas características também foram encontradas no presente estudo, em que a proporção de indivíduos que relataram o uso de suplementos superou a faixa de 80%, com média diária de ingestão calórica que excedeu em aproximadamente 32% o gasto energético avaliado. Historicamente, os pacientes com FC são estimulados a consumir dietas com elevada densidade calórica, o que explicaria os resultados encontrados.

De maneira geral, os achados deste estudo refletem uma população de crianças e adolescentes fibrocísticos não catabólicos, o que reporta ao fato de que os indivíduos tinham, em sua maioria, quadro clínico estável, bom EN, boa ingestão alimentar e acompanhamento clínico frequente. Relatos de centros de referência no tratamento da FC em países desenvolvidos descrevem populações pediátricas semelhantes, em decorrência da transição nutricional positiva pelo bom acompanhamento multidisciplinar.^{31,32}

CONCLUSÃO

A concordância entre os valores de GE encontrados com diferentes métodos neste estudo, corrobora a utilização de fórmulas para cálculo de GE disponíveis na literatura como estratégia para determinação da demanda calórica. Fatores como colonização pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*, distúrbio ventilatório obstrutivo leve, PCR aumentada e mutação genética *DF508* não determinaram aumento do GER. Esses resultados podem ser decorrentes do estável quadro clínico e nutricional dos pacientes avaliados, demonstrando a importância do acompanhamento multidisciplinar em centros de tratamento da FC.

REFERÊNCIAS

1. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. **Am J Epidemiol** 1996; 143: 1007-17.
2. Haack A, Novaes MRG. Multidisciplinary care in cystic fibrosis; a clinical nutrition review. **Nutr Hosp**. v27, n2, 362-71, 2012.
3. Who. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis (2004).
4. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, 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 Fibr**, v. 7, n. 1, p. 15-22, 2008
5. Littewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and Treatment of Intestinal Malabsorption in Cystic Fibrosis. **Ped Pulmonol** 41:35–49 (2006).
6. Simonson DC, Defronzo RA. Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. **Am J Physiol** 1990; 258: E399- E412.

7. World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85.
8. Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1974;27:1052-58.
9. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle áreas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2540-45.
10. Fleisch AL. Le metabolisme basal standart et as determination aumoyen du "metabocalculator". **Helv Med Acta**, 1951; 18:23-44
11. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr. Clin Nutr.*, 1985; 39:5-41.
12. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM, et.al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. **J Cyst Fibros**, v.2, n.1, 29-34, 2003.
13. Souza, HPHM. O diagnóstico sorológico pode detectar a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* mais rápido do que as culturas em crianças com fibrose cística? Um estudo de coorte prospectivo. *RBAC.* 2012;44:70-6.
14. Castro Pereira CA, Lemle A, Algranti E, Jansen JM, Valença LM, Nery LE. et al. I Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 22(3) – mai-jun de 1996.
15. Romschild MA; Oratz M; Schreiber SS. Albumin synthesis. *N. Engl. J. Med.* 286(14):748-57, 1972.
16. Holick MF. Vitamin D Deficiency. **N Engl J Med** 2007; 357:266-81
17. Silva D; Lacerda AP. Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. **Port Cardiol.** 2012;31(11):733-745.
18. Cardoso AL, Gurmini J, Spolidro JVN, Nogueira RJN. Nutrição e fibrose cística. **Rev Bras Nutr Clin** 2007; 22(2): 146-54.
19. Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Royal Brompton Hospital & Harefield NHS Trust. United Kingdom, 2014. [Acesso 2014 maio 23] Disponível em:www.rbht.nhs.uk/childrencf.
20. Koletzko S; Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. **Early Hum Dev.** 2001; 65(Suppl 2):S53-61.
21. Stapleton D, Kerr D, Gurrin L, SLY P. Height and weight fail to detect early signs of malnutrition in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Sep; 33(3):319-25
22. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Clinical practice guidelines on growth and nutrition subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practise recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: result of a systematic review. **J Am Diet Assoc.** 2008; 108: 832-839
23. Pereira JS, Forte GC, Simon MISS, Drehmer M, Behling EB. Perfil nutricional de pacientes com fibrose cística em um centro de referência no sul do Brasil. **Rev HCPA** 2011;31(2):131-137.
24. Reis, FJC, Oliveira MCL, Penna FJ, Oliveira MGR, Oliveira EA, Monteiro APAF. Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. **Rev Ass Med Brasil** 2000; 46(4): 325-30.
25. Alvarez, AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. 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.), v. 80, n. 5, p. 371-379, 2004.

26. Simon MISS, Drehmer M, Menna-Barreto SS. Associação entre o estado nutricional e a ingestão dietética em pacientes com fibrose cística. **J Bras Pneumol**. vol.35 no.10. São Paulo Oct. 2009.
27. Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. **Ped Pulmonol**. April 2014, Volume 2, Article 33.19.
28. Thomson MA, Wilmott RW, Wainwright C, Masters B, Francis PJ, Shepherd RW. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis. **J Pediatr**. 1996; 129:367-73.
29. Fuster CO, Fuster GO, Galindo AD, Galo AP, Verdugo JM, Lozano FM. Analysis of Energy Expenditure in Adults With Cystic Fibrosis: Comparison of Indirect Calorimetry and Prediction Equations. **Arch Broncopneumol**. 2007; 43(7):366-72.
30. Farias L, Rosário Filho NA, Kovalhuk L, Miasaki N, Chaves SM, Recco RAC. Aspectos Clínicos da Fibrose Cística. Experiência no Hospital de Clínicas da UFPR, 1980-1986. **Pediatria**, São Paulo, v.19, n.4, 241-48, 1997.
31. Cystic Fibrosis Foundation (2012) Patient Registry: Annual Data Report 2011. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation.
32. Forte GC. Indicadores antropométricos e de ingestão alimentar como preditores da função pulmonar em pacientes com fibrose cística. **J Bras Pneumol**. 2012; 38(4):470-476.