

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

Alequis Bruno Zirke

**Associação entre o estado nutricional e complicações clínicas em pacientes com Fibrose  
Cística no primeiro ano de vida**

Florianópolis

2022

Alequis Bruno Zirke

**Associação entre o estado nutricional e complicações clínicas em pacientes com Fibrose  
Cística no primeiro ano de vida**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Nutrição  
do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de  
Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de  
Nutricionista.

Orientador: Profa., Dra. Daniela Barbieri Hauschild

Florianópolis

2022

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

Zirke, Alequis Bruno

Associação entre o estado nutricional e complicações clínicas em pacientes com Fibrose Cística no primeiro ano de vida / Alequis Bruno Zirke ; orientador, Daniela Barbieri Hauschild , 2022.

25 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Fibrose Cística. 3. Crianças. 4. Hospitalização. I. Barbieri Hauschild , Daniela . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Nutrição. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

### DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DO ORIENTADOR

Eu, Daniela Barbieri Hauschild, professora do Curso de Nutrição, lotado no Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com a versão final do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do aluno Alequis Bruno Zirke, submetido ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 25 de Julho de 2022



Documento assinado digitalmente

Daniela Barbieri Hauschild

Data: 25/07/2022 12:23:44-0300

CPF: 059.838.289-59

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

---

Prof(a). Dr(a). Daniela Barbieri Hauschild

Orientador(a) do TCC

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha mãe, **Patricia**, por todo apoio e amor dado a mim durante toda a minha vida. Não há um dia em que eu não agradeça o privilégio que é tê-la por perto. Obrigado por todas as conversas e conselhos, a senhora fez com que esses anos fossem leves, exatamente como tinham que ser e eu serei sempre grato a ti.

Não posso deixar de agradecer aos dois dos seres mais importantes da minha vida, meus cachorros, **Sam e Paçoca**. É impressionante o poder que os animais possuem em nos abraçar com os olhos, em nos ensinar sem abrir a boca e em ajudar até mesmo quando nós não sabemos que necessitamos de ajuda, sempre da forma mais pura e carinhosa possível. Eu com toda a certeza não seria o que sou sem vocês dois.

À minha namorada, **Kely**, que sem dúvidas é um dos maiores exemplos que eu tenho na minha vida. Ter te conhecido foi a melhor coisa que a UFSC me proporcionou. Obrigado por estar ao meu lado em todos os momentos possíveis, tanto na vida acadêmica quanto nos momentos de lazer. Espero que esse seja apenas mais um degrau da vida superado que eu possa compartilhar contigo. É uma honra te ter ao meu lado.

Aos amigos que a UFSC me deu, que sem dúvida, é um dos maiores presentes que uma instituição pode oferecer a seus alunos. Em especial à minha dupla de curso, **Richard**, por todas as incansáveis horas de parceria nos estudos e por ter servido para mim como exemplo a ser seguido. À **Leticia** por ter me apresentado o mundo da Pediatria e da FC, fazendo com que minha graduação tomasse rumos completamente diferentes do planejado. Ao pessoal da odonto, **Luli, Sérgio, Gui, Vicente, Fer e Leandro**, por todo apoio, brincadeiras e risadas ao longo desses últimos anos, aquele truço inocente final da tarde sempre foi o melhor refúgio para o cansaço. Ao **Scharman**, por ser um irmão mais novo, obrigado por todas as conversas, confiança e incentivo ao longo dos últimos 4 anos. À **Lari**, por ter sido um exemplo para mim, tanto na graduação, como estudante, como após sua formatura, como Nutricionista. Ao **Vini Haddad**, por ser uma das melhores pessoas que eu tive o prazer de conhecer. E ao **Will**, por ter sempre os melhores conselhos sobre a vida.

Às Nutricionistas do Hospital Infantil, **Mirelle, Gabi, Sandrinha, Renata, Rita e Monique** por terem me ensinado tanto, principalmente a respeito do tipo de profissional que eu pretendo ser. Espero ter a honra de um dia poder trabalhar com vocês novamente.

À minha excepcional professora orientadora, **Daniela Barbieri Hauschild**, por toda a orientação ao longo da graduação, fosse ela como professora em sala de aula, como orientadora de estágio, orientadora da iniciação científica ou orientadora do TCC. Obrigado por se

empenhar tanto ao transmitir conhecimento para os alunos, sempre de forma clara e mais didática possível. Eu devo muito da minha formação a ti e serei eternamente grato por todo o crescimento nesses últimos 2 anos, foi uma honra ter sido orientado tantas vezes por ti. Muito obrigado, mesmo!

Às nutricionistas professoras doutoras **Patrícia de Fragas Hinning** e **Yara Maria Franco Moreno**, por terem aceitado o convite para fazer parte da minha banca de avaliação.

Por fim, um agradecimento especial a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho e da minha formação acadêmica.

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes com fibrose cística (FC) são frequentemente internados. Entender os fatores responsáveis pelo agravamento clínico destes pacientes é fundamental para a implementação de terapias que obtenham êxito no tratamento da doença. A desnutrição na infância é recorrente nesses pacientes e está intimamente ligada a piores desfechos clínicos, com pior prognóstico na vida adulta. Apesar dos avanços ao longo das últimas décadas no tratamento nutricional destes pacientes, grande parte dos pacientes com FC ainda se encontram desnutridos. Entender a interação entre o estado nutricional e os desfechos clínicos destes pacientes no primeiro ano de vida é primordial para o aperfeiçoamento terapêutico na doença.

**Objetivos:** Descrever a associação entre fatores nutricionais e os desfechos clínicos durante o primeiro ano de vida em pacientes com FC tratados em um hospital de referência.

**Métodos:** Estudo observacional de coorte retrospectivo com quarenta e nove pacientes tratados em um hospital público de referência para o tratamento de FC. Foram coletados dados clínicos, demográficos, nutricionais (Peso, estatura, tempo de aleitamento materno total, tempo de aleitamento materno exclusivo e uso de terapia nutricional enteral) e desfechos clínicos de pacientes durante o primeiro ano de vida (3, 6, 9 e 12 meses de idade). Os desfechos do estudo foram hospitalizações e infecções no primeiro ano de vida. Os dados gerais foram apresentados em mediana e intervalo interquartil. Foi aplicado o teste Mann-Whitney e regressão logística bruta e ajustada para avaliar associação do estado nutricional e hospitalização.

**Resultados:** Dos 49 pacientes, 49% foram do sexo masculino e 48,9% com mutação DF508 homocigoto. Foi observado que 38 (77,5%) internaram ao menos uma vez por algum tipo de exacerbação durante o ano de estudo, 39 (81,2%) fizeram antibioticoterapia e 40 (88,9%) dos pacientes tiveram contaminação por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Burkholderia cepacia*. A mediana da idade da primeira internação foi de 1,9 meses. Foi observada proteção de 10% contra hospitalização para cada 1 percentil de peso para idade ganho nos três primeiros meses de vida e uma proteção ainda maior, de 17% para cada 1 percentil ganho aos 6 meses. Além disso, não foram encontradas associações entre menores percentis de peso para idade ou peso para estatura e contaminação por algum dos patógenos citados.

**Conclusão:** Na população estudada foi encontrado que a melhora do estado nutricional, avaliado através do percentil de peso para idade, é um fator protetor para hospitalização aos 3 e 6 meses de vida, evidenciando a importância do cuidado nutricional logo no primeiro ano de vida. É necessário estudos prospectivos longitudinais com amostras maiores para entender melhor a magnitude da influência do estado nutricional sobre os desfechos clínicos.

**Palavras Chave:** Fibrose Cística. Crescimento. Hospitalização. Crianças. Exacerbação pulmonar.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2</b>	<b>MÉTODO</b> .....	11
2.1	DESENHO, POPULAÇÃO E LOCALIZAÇÃO .....	11
2.2	VARIÁVEIS ANALISADAS .....	11
2.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	12
2.4	PROCEDIMENTOS ÉTICOS .....	12
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	13
3.1	CARACTERÍSTICAS NUTRICIONAIS E DESFECHOS CLÍNICOS .....	13
3.2	ESTADO NUTRICIONAL ASSOCIADO A DESFECHOS CLÍNICOS .....	14
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	18
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	22
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	23

## 1 INTRODUÇÃO

Pacientes com Fibrose Cística (FC) possuem deficiência no transporte de íons através da membrana, gerando um muco hiper viscoso e afetando diretamente a superfície e função de diferentes órgãos, como o pulmão, o intestino e o pâncreas (TURCK et al., 2016; YU e SHARMA, 2020). Como consequência, quadros de insuficiência respiratória são comumente vistos nestes pacientes, principalmente devido à resposta inflamatória exacerbada. Além da própria FC, dentre principais causas do processo inflamatório destacam-se quadros de infecções virais e bacterianas, que podem ser de forma aguda ou crônica (LUBAMBA et al., 2012; GOETZ e REN, 2019; YU e SHARMA, 2020). Algumas das consequências desencadeadas pela insuficiência respiratória associada a FC incluem dispneia, tosse, fadiga e perda de peso (LUBAMBA et al., 2012).

É visto na literatura que pelo menos 50% dos pacientes com FC terão anualmente algum tipo de exacerbação pulmonar aguda (EPA) que contribuirá para maiores riscos de internação e/ou morte. A EPA é caracterizada quando antibióticos adicionais são necessários devido a uma mudança de pelo menos 2 itens de uma lista predefinida com os seguintes elementos: mudança no volume ou cor do escarro, aumento da tosse, aumento da fadiga, mal-estar ou letargia, diminuição da função pulmonar em pelo menos  $\geq 10\%$  ou aumento da falta de ar (TANGPRICHA et al., 2019; STANFORD et al., 2020).

Sabe-se também que a desnutrição, outra consequência da FC, tem sido associada a piora da função pulmonar e ao aumento da mortalidade nessa população (TANGPRICHA et al., 2019). Além disso, o tratamento nutricional realizado de forma precoce é diretamente relacionado com a prevenção da piora da função pulmonar, sendo um importante ponto a ser considerado, visto que as manifestações pulmonares resultantes da FC são a principal causa de morbidade e mortalidade da doença (LUBAMBA et al., 2012; TURCK et al., 2016). Assim, espera-se que pacientes com FC tenham seu estado nutricional avaliado no início do diagnóstico, principalmente no primeiro ano de vida, devido a importância do início do tratamento precoce (BOROWITZ et al., 2009). Por via de regra, a avaliação do estado nutricional nestes pacientes é feita da mesma forma que em crianças saudáveis, buscando o valor de percentil 50 na relação de peso para comprimento até os dois anos de idade. (SULLIVAN e LUSMAN, 2016).

A recorrência de casos de internações devido a piora da função pulmonar e da desnutrição nesta população levanta questões sobre as melhores formas de suprir os déficits nutricionais gerados pela doença, com a finalidade de entender os fatores alimentares que

poderiam aumentar ou diminuir esses riscos. (TURCK et al., 2016; HOLLANDER et al., 2017; SULLIVAN e MASCARENHAS, 2017; VAN DER HAACK et al., 2020; BRIGHENTE et al., 2021).

Durante as décadas de 80 e 90 estudos desaconselharam, por exemplo, o aleitamento materno, devido a associações com hipoproteinemia e/ou hipoeletrolitemia. Em contrapartida, estudos posteriores mostraram a importância do leite materno devido a sua composição (PARKER et al., 2004). Ainda, outros estudos associaram a melhora na função pulmonar e menores índices de infecções em pacientes com alimentação a base de leite materno em comparação com crianças que não o tiveram em suas dietas (WAIDYATILLAKE et al., 2014; TURCK et al., 2016). Isso mostra que rotineiramente se faz necessário estudos que aprofundem condutas dietoterápicas com a finalidade de entender as reais consequências destas em populações específicas, como neste caso, pacientes com FC.

Diante desse contexto, levando em consideração que o estado nutricional pode afetar nas complicações clínicas destes pacientes, a hipótese deste estudo é que indivíduos com menores percentis de peso para idade teriam piores desfechos clínicos ainda no primeiro ano de vida, avaliados por meio do número de internações hospitalares e de infecções pulmonares. Assim, o objetivo principal deste artigo é descrever a associação entre fatores nutricionais e os desfechos clínicos em pacientes com FC tratados em um hospital de referência durante o primeiro ano de vida.

## 2 MÉTODO

### 2.1 DESENHO, POPULAÇÃO E LOCALIZAÇÃO

Trata-se de um estudo observacional de coorte retrospectivo com dados referentes ao primeiro ano de vida de crianças com fibrose cística. Os dados coletados a partir de prontuários foram referentes até o primeiro ano de idade de pacientes, nascidos a partir de 2014, de ambos os sexos, com diagnóstico de FC através do teste do suor e/ou genético, acompanhados no centro de referência para tratamento de FC, Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil). Crianças que tenham apresentado diagnóstico falso positivo ou que não possuíam prontuário com dados registrados do primeiro ano de vida foram excluídas.

### 2.2 VARIÁVEIS ANALISADAS

Foram coletadas variáveis clínicas e demográficas, como mutação, número de internações hospitalares devido a exacerbação pulmonar, alterações gastrointestinais e/ou nutricionais, idade da primeira hospitalização, Insuficiência pancreática (IP) e uso de antibioticoterapia. Além disso, a presença de colonizações bacterianas e o tipo de colonização também foi avaliado, seja ela por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Burkholderia cepacia*.

Fatores nutricionais também foram avaliadas, por meio dos dados de tempo de aleitamento materno total, tempo de aleitamento materno exclusivo e o uso de terapia nutricional enteral (TNE). Além disso também foram avaliados os seguintes dados antropométricos: peso ao nascer (kg), peso e comprimento (cm) em consultas de rotina realizadas de forma trimestral referentes aos 3, 6, 9 e 12 meses de idade. Com esses dados foram feitas as avaliações de indicadores em percentis de peso para idade (P/I), comprimento para idade (C/I), peso para comprimento (P/C) e IMC para idade (IMC/I), através do programa WHO Anthro.

Os desfechos do estudo foram: hospitalização devido a exacerbação pulmonar, alterações gastrointestinais e/ou nutricionais ao menos uma vez ao longo de um ano; e ao menos uma colonização por *S. aureus* ou *P. aeruginosa* no primeiro ano de vida.

### 2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados através de uma tabela no Excel e a análise de dados foi feita através do programa STATA 13.0 (Stata Corporation®, CollegeStation, TX). As variáveis contínuas foram apresentadas como média com desvio-padrão ou mediana e [intervalo interquartil], dependendo da simetria. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequência. Para as análises foi utilizado o Mann-Whitney e regressão logística, sendo esse os resultados expressos em razão de odds (OR) e intervalo de confiança de 95%. Foi estabelecido como dados significativos quando  $p < 0,05$ . Para regressão logística ajustada, incluiu-se como ajuste variáveis (sexo, idade diagnóstico e peso ao nascer) associadas com desfecho na análise bruta com  $p < 0,20$ .

### 2.4 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HIJG sob protocolo CAAE: 25893319.5.0000.5361 parecer: 3.847.422 e o início da coleta de dados deu-se após a aprovação do Comitê de Ética. Os princípios éticos em pesquisas com seres humanos foram respeitados conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

### 3 RESULTADOS

Foram incluídos 49 pacientes no primeiro ano de vida diagnosticados com FC, sendo que 24 (49%) destes pacientes eram do sexo masculino e 25 (51%) do sexo feminino. Ainda, 3 (6,2%) dos pacientes eram prematuros (< 37 semanas) e apenas 12 (25,6%) pacientes foram negativos para a mutação DF508, mutação mais comum na fibrose cística, sendo que 23 (48,9%) dos pacientes a tinham na forma homozigota e 12 (25,5%) na forma heterozigota. A IP foi presente em 46 (95,8%) dos pacientes.

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS NUTRICIONAIS E DESFECHOS CLÍNICOS

A mediana do peso ao nascer foi de 3,04 [2,80; 3,45] kg, a mediana do tempo de aleitamento materno total foi de 5,5 [3,0 11,0] meses e a de aleitamento materno exclusivo foi 2,78 [1,03; 4,11] meses. Ainda, 15 (31,2%) dos pacientes necessitaram em algum momento de TNE.

Dos 49 pacientes estudados, 38 (77,5%) foram internados ao menos uma vez, sendo que a mediana da idade na primeira hospitalização foi de 1,9 [1,02; 3,41] meses. A antibioticoterapia foi utilizada ao menos uma vez em 39 (81,2%) dos pacientes e 40 (88,9%) tiveram alguma colonização bacteriana encontrada na secreção orofaríngea durante o primeiro ano de vida, fosse ela por *S. aureus* 32 (71,7%), *P. aeruginosa* 23 (52,3%) ou *B. cepacia* 4 (9,1%) como mostrado na tabela 1.

**Tabela 1** – Características de Crianças com Fibrose Cística incluída no estudo (n=49)

<b>Características</b>	<b>mediana [IQR] ou n (%)</b>
<b><i>Características gerais</i></b>	
Sexo	
Masculino	24 (49,0)
Feminino	25 (51)
Prematuridade	3 (6,2)
Idade de diagnóstico (meses)	1,5 [0,79; 2,49]
Triagem Neonatal	49 (100%)
Mutação	
DF508/DF508 – Homozigoto	23 (48,9)
DF508/Outro – Heterozigoto	12 (25,5)
Negativo para DF508	12 (25,6)
Insuficientes pancreáticos	46 (95,8)
Íleo meconial	6 (12,2)
<b><i>Características nutricionais</i></b>	
Peso ao nascer (kg)	3,04 [2,80; 3,45]
Tempo de aleitamento materno (meses)	5,5 [3,0; 11,0]
Tempo de aleitamento materno exclusivo (meses)	2,78 [1,03; 4,11]
Uso de TNE	15 (31,2)
<b><i>Desfechos clínicos</i></b>	
Hospitalizações	38 (77,5)
Número de hospitalizações (n=38)	1 [1; 2]
Idade na primeira hospitalização (n=38)	1,90 [1,02; 3,41]
Uso de antibiótico	39 (81,2)
Colonização de secreção orofaríngea (n=45)*	40 (88,9)
<i>S. aureus</i>	32 (71,7)
<i>P. aeruginosa</i>	23 (52,3)
<i>B. cepacia</i>	4 (9,1)
Dois ou mais patógenos no ano	17 (34,69)

**Legenda:** Características dos pacientes descritas em porcentagem ou intervalo interquartil. TNE = Terapia nutricional enteral. \*Dados faltantes

### 3.2 ESTADO NUTRICIONAL ASSOCIADO A DESFECHOS CLÍNICOS

Na tabela 2 estão dispostos os dados de estado nutricional, estratificado pelos desfechos clínicos. Houve associação entre hospitalização e percentis de P/I. Aos 3 meses, a mediana de P/I foi menor em pacientes que foram hospitalizados ao menos uma vez no primeiro ano de vida ( $p < 0,001$ ). O mesmo ocorreu aos 6, 9 e 12 meses. Não houve associação entre hospitalização e percentis de P/E.

Ainda, a Tabela 2 mostra que não houve associação entre os indicadores nutricionais em percentis e a contaminação por *S. aureus* e *P. aeruginosa* em nenhum período de tempo ao longo dos 12 meses avaliados. Devido ao baixo número de pacientes com *B. cepacia*, o teste de associação não foi realizado para esta variável.

**Tabela 2** – Características do estado nutricional com Fibrose Cística estratificado pelos desfechos clínicos

Características Gerais	Hospitalização			<i>S. aureus</i>			<i>P. aeruginosa</i>		
	Sim	Não	p-valor	Sim	Não	p-valor	Sim	Não	p-valor
	mediana [IQR]			mediana [IQR]			mediana [IQR]		
<b>3 meses de idade</b>									
Peso/Idade (percentil)	1,4 [0,0; 7,8]	15 [10,8; 31,5]	<b>&lt;0,001</b>	3,4 [0,4; 15]	2 [0,6; 9,3]	0,783	2,1 [0,4; 12,5]	7,8 [0,6; 10,8]	0,787
Peso/Estatura (percentil)	16,3 [5,4;41,7]	8,9 [6,0; 29,3]	0,345	10,1 [5,7; 40,2]	20,5 [5,2; 30,8]	0,912	10,1 [5,2; 37,1]	11,6 [6,9; 38,8]	0,485
<b>6 meses de idade</b>									
Peso/Idade (percentil)	4,7 [0,0; 12,8]	32,9 [17,4; 54,7]	<b>0,003</b>	7,9 [0,5; 24,2]	7,9 [0,9; 30,7]	1,000	8,7 [0,5; 36,9]	6,7 [0,0; 23,9]	0,714
Peso/Estatura (percentil)	23,5 [3,0; 36,9]	36,2 [14,7; 59,9]	0,185	23,5 [3,2; 36,9]	21,7 [6,6; 38,4]	0,951	26,6[4,3; 36,9]	14,8 [1,8; 41,4]	0,349
<b>9 meses de idade</b>									
Peso/Idade (percentil)	8,9 [2,35; 41,4]	36,2 [22,6; 59,2]	<b>0,023</b>	22,6 [6,5; 44,7]	2,2 [2,2; 42,5]	0,351	20,1 [4,65; 45,5]	22,6 [2,2; 44,5]	0,880
Peso/Estatura (percentil)	34,9 [9,1; 54,5]	41,3 [13,7; 71,1]	0,336	32,7 [13,7; 49,7]	35,9 [7,8; 59,3]	0,912	33,7 [16,15; 61,6]	32,8 [6,9; 49,7]	0,841
<b>12 meses de idade</b>									
Peso/Idade (percentil)	18,95 [4,8; 35,6]	45,55 [30,95; 68,8]	<b>0,031</b>	28,6 [7,3; 61,2]	23,4 [7,9; 40,7]	0,786	27,7 [10,6; 68,3]	28,6 [6,9; 36,6]	0,527
Peso/Estatura (percentil)	40,2 [19,6; 60,9]	56,6 [26,4; 89,15]	0,291	50,1 [14,6; 80,5]	28,7 [19,3; 46,8]	0,278	51,4 [18,1; 76,7]	31,4 [19,0; 55,7]	0,406

**Legenda:** Teste Mann-Whitney em amostras independentes avaliando a mediana de características do estado nutricional estratificada por idade à hospitalização, contaminação por *S. aureus* e *P.aeruginosa*. Em negrito valores de  $P < 0,05$ .

Não houve associação significativa entre variáveis de caracterização e desfecho de hospitalização no primeiro ano de vida (Tabela 3). Não houve associação significativa entre percentis de p/i com desfechos de infecção (dados não demonstrados).

**Tabela 3** – Associação entre características clínico e demográficas e hospitalização

Variáveis	Hospitalização	
	OR bruta (IC 95%)	P-valor
<i>Características clínico e demográficas</i>		
Sexo		
Masculino	1,00	<b>0,084</b>
Feminino	3,67 (0,83; 16,02)	
Idade de diagnóstico (meses)	0,76 (0,54; 1,07)	<b>0,115</b>
Mutação		
DF508/DF508 – Homozigoto	1,00	
DF508/Outro – Heterozigoto	0,63 (0,11; 3,43)	0,595
Negativo para DF508	0,42 (0,03; 5,85)	0,519
Insuficientes pancreáticos	3,60 (0,20; 62,80)	0,380
<i>Características nutricionais</i>		
Peso ao nascer (kg)	0,17 (0,02; 1,11)	<b>0,065</b>
Tempo de aleitamento materno (meses)	0,92 (0,77; 1,08)	0,321
<i>Desfechos Clínicos</i>		
Colonização de secreção orofaríngea (n=45)*	0,75 (0,07; 7,52)	0,807
<i>S. aureus</i>	1,78 (0,41; 7,72)	0,438
<i>P. aeruginosa</i>	0,88 (0,22; 3,48)	0,862
<i>B. cepacia</i>	1,00 (0,09; 10,73)	1,000
Dois ou mais patógenos	0,91 (0,22; 3,68)	0,895

**Legenda:** Regressão logística bruta associando características clínicas e demográficas, nutricionais e desfechos clínicos à Hospitalização. OR = Odds Ratio. Em negrito OR com  $P < 0,20$ .

O peso para idade aos 3 e 6 meses esteve associado a hospitalização na regressão Bruta. Após regressão logística múltipla com variáveis onde o  $p < 0,20$  (sexo, idade do diagnóstico e peso ao nascer) a associação entre P/I e hospitalização manteve-se apenas aos 3 e 6 meses (Tabela 4).

**Tabela 4** – Regressão logística múltipla do estado nutricional e hospitalização, bruta e ajustada

Variáveis	Hospitalização			
	OR bruta (IC 95%)	P-valor	OR ajustada <sup>1</sup> (IC 95%)	P-valor
<i>Peso/Idade (percentil)</i>				
3 meses	0,93 (0,87; 0,98)	<b>0,021</b>	0,90 (0,83; 0,98)	<b>0,019</b>
6 meses	0,94 (0,90; 0,98)	<b>0,010</b>	0,83 (0,70; 0,97)	<b>0,023</b>
9 meses	0,97 (0,94; 1,00)	0,073	0,96 (0,93; 1,00)	0,062
12 meses	0,97 (0,94; 1,00)	0,052	0,97 (0,93; 1,00)	0,077

**Legenda:** Regressão logística associando percentis de peso/idade aos 3,6,9 e 12 meses e hospitalização, ajustada para sexo, idade diagnóstico, peso ao nascer. Em negrito valores de  $P < 0,05$ . OR = Odds Ratio

#### 4 DISCUSSÃO

A presente coorte retrospectiva teve como hipótese que menores parâmetros antropométricos no início da vida implicam em piores desfechos clínicos ainda no primeiro ano de vida, evidenciando a importância do cuidado nutricional logo após o diagnóstico da doença. Como resultado principal, obteve-se que maiores percentis de P/I aos 3 e 6 meses foram associados a menores chances de hospitalização ainda no primeiro ano de vida, independente do sexo, mutação, idade e peso ao nascer. Esse achado confirma a hipótese inicial e corrobora achados anteriores (BEKER et al., 2001; KONSTAN et al., 2003; HUICHUAN et al., 2010).

A triagem neonatal hoje é a principal forma de diagnóstico da FC e o diagnóstico precoce da doença está associado à melhora do estado nutricional geral, da função pulmonar e da sobrevida destes pacientes (O'SULLIVAN e FREEDMAN, 2009; GOETZ et al., 2019). Graças ao diagnóstico precoce e, conseqüentemente, ao início precoce do tratamento, o Brasil teve um aumento de 6 vezes na sobrevida de pacientes com FC. Em Santa Catarina, o primeiro estado do Brasil a implantar a triagem neonatal para FC, a área de cobertura para pacientes recém nascidos chega a 95% e, caso o teste seja positivo, o paciente é encaminhado para uma avaliação no centro de referência estadual, Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) (NETO, 2019). Na presente amostra, 100% dos pacientes tiveram seu diagnóstico por meio da triagem neonatal, popularmente conhecida como teste do pezinho, o que pode ser justificado pelo estudo ter sido realizado em um hospital de referência.

A idade de diagnóstico é um importante fator para a sobrevida do paciente. No presente estudo a mediana da idade do diagnóstico encontrada foi menor 1,5 [0,79; 2,49] meses, quando comparada a mediana da idade de diagnóstico do ano de 2019 (3,09) publicada pelo último Registro Brasileiro de Fibrose Cística. Os dados do último registro brasileiro mostram uma diminuição de 9% da idade de diagnóstico ao longo dos seus últimos 9 anos de publicação, isso se dá, principalmente, devido ao crescimento da cobertura nacional de triagem neonatal (REBRAFC 2019). A baixa idade de diagnóstico encontrado no presente estudo, sugere que o crescimento da cobertura de triagem neonatal permanece, o que faz com que esses pacientes sejam encaminhados para centros de referência e iniciem o tratamento cada vez mais cedo.

De maneira geral, na FC há uma variação fisiopatológica em relação ao sexo, onde mulheres possuem desvantagem clínica, seja por pior função pulmonar, colonização

precoce por *P. aeruginosa* mucóide crônica, maior frequência de exacerbações e menor mediana de sobrevida (HEALEY, 2020; MOONEY et al., 2020). Embora a diferença de sexo permaneça controversa em crianças, no presente estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos. O peso ao nascer, por sua vez, tende a ser o mesmo em pacientes com FC e em nascidos a termo sem FC. Por sua vez, o baixo peso ao nascer na FC está relacionado com IMC mais baixo na vida adulta e pior função pulmonar (medida através de VEF1) aos 6 anos de idade (ATTEIH et al., 2020). Assim como o sexo, o peso ao nascer também não esteve associado quando associado aos desfechos clínicos. Apesar disso, devido aos resultados obtidos na regressão logística bruta ( $p < 20$ ), estas variáveis (peso ao nascer e sexo), bem como a idade do diagnóstico, foram acrescentadas à regressão logística ajustada.

Em relação a colonização bacteriana, sabe-se que as infecções das vias aéreas são a maior causa de morbidade e mortalidade na FC e estima-se que em pacientes nos primeiros anos de vida a *S. aureus* seja a principal espécie bacteriana envolvida na infecção do trato respiratório, enquanto a *P. aeruginosa* seja a principal espécie em crianças mais velhas e adultos (LIPUMA, 2010; TURCK et al., 2016; ABBOTT et al., 2019). Os dados obtidos na presente pesquisa correspondem à literatura, sendo encontrada na nossa amostra uma contaminação superior por *S. Aureus* em 32 (71,7%) em relação a *P. aeruginosa* 23 (52,3%). Apesar disso, a contaminação por *P. aeruginosa* tende a gerar casos mais graves, visto que pacientes tendem a evoluir a contaminação dessa bactéria de um estado não mucoide para um estado mucoide, produzindo a criação de biofilmes, o que pode levar a uma redução de quatro vezes na sobrevida cumulativa do paciente devido a uma resistência bacteriana aumentada a antibióticos (ABBOTT et al., 2019). Além disso, o uso recorrente da antibioticoterapia, encontrado em 39 (81,2%) dos pacientes deste estudo, também pode ser um fator que leve à resistência microbiana aos medicamentos. Embora não tenha sido encontrada associação direta entre os percentis de crescimento e infecções pelos patógenos listados, os dados obtidos mostram uma possível cascata de eventos que pode acometer os pacientes com FC, visto que a suscetibilidade à infecção bacteriana causada pela doença e a antibioticoterapia recorrente para o tratamento da mesma, pode fazer com que o paciente com FC seja internado mais vezes, levando a um impacto negativo no crescimento e que, dentre outras consequências, pode ajudar na piora da função pulmonar e em maiores probabilidades de reinfecção (ELBORN, 2016; TURCK et al., 2016).

É sugerido pela literatura que a terapia nutricional após o diagnóstico e a consequente melhora dos parâmetros antropométricos influenciam diretamente o estado geral da saúde de pacientes com FC por vários anos (FARREAL et al., 2001; KONSTAN et al., 2003; YEN et al., 2012; TRANG et al., 2020). Um estudo, por exemplo, sugeriu que pacientes com menores percentis (< percentil 5) de estatura/idade teriam maior probabilidade de ir a óbito do que pacientes com percentis de estatura/idade maiores (BEKER et al., 2001). Outro estudo trouxe que maiores percentis de peso aos 4 anos estão associados a maior estatura, melhora da função pulmonar, menos complicações da FC e maior sobrevida até 18 anos (YEN et al., 2012). Após a regressão logística ajustada, para cada 1 percentil de P/I aumentado aos 3 meses de idade, teve-se uma proteção de 10% para hospitalização, e para cada 1 percentil de P/I aumentado aos 6 meses, uma proteção ainda maior de 17% contra hospitalização. Esse dado evidencia a importância de protocolos nutricionais que visem a meta de percentil 50 sugeridos pelas diretrizes nutricionais e salienta que até pequenos ganhos entre consultas ambulatoriais fazem diferença significativa para o crescimento saudável de pacientes com FC nos primeiros meses de vida. Ainda, na comparação de medianas, maiores percentis de P/I foram associados significativamente a menores chances de hospitalização não só aos 3 e 6 meses como também aos 9 e 12 meses de idade, porém este dado perdeu significância quando realizada a regressão logística ajustada com variáveis onde  $p < 0,20$  (sexo, idade e peso ao nascer) na regressão logística bruta.

Em dados prévios do nosso grupo de pesquisa, Zirke (2021) estratificou os percentis de P/I da mesma população ao longo dos meses, tendo que aos 3 meses, a mediana do percentil de P/I de todos os pacientes foi de 3,25 [IQR: 0,4; 10,8]; aos 6 meses de 6,9 [IQR: 0,2; 24,2]; aos 9 meses 20,1 [IQR: 3,5; 44,7] e 26,25 [IQR: 6,9; 45,9] nos 12 meses. Avaliando os dados obtidos no presente artigo temos que 38 (77,5%) dos pacientes tiveram ao menos uma internação e que a idade na primeira hospitalização teve a mediana de 1,90 [1,02; 3,41]. Esses dados podem estar relacionados ao baixo percentil de P/I previamente encontrados, visto que os pacientes tiveram a primeira internação em sua maioria antes dos 3 meses de idade e isso pode ter influenciado diretamente o baixo percentil ao longo dos meses. Devido a incidência de hospitalizações anterior aos 3 meses de idade, podemos hipotetizar que as internações anteriores a esse período podem ter levado a menores percentis e consequentemente a novas internações, visto que apesar da mediana de internações ter sido 1 [1; 2], boa parte dos pacientes foram internados mais de uma vez durante o primeiro ano de vida.

Como limitação, o presente estudo apresenta um tamanho amostral pequeno apesar de ter sido feito em um hospital de referência para o tratamento de FC. Outro ponto a ressaltar é que devido ao seu caráter retrospectivo, com base na análise de dados de prontuários, há um viés de coleta e de consequente transcrição dos dados para os prontuários. Além disso, alguns pacientes não possuíam dados completos em seus prontuários, principalmente devido à falta em alguma das consultas trimestrais, o que dificulta o entendimento correto da evolução de alguns destes pacientes. No entanto ressalta-se que a falta à alguma das consultas trimestrais não pode ser vista como falta de adesão, devendo ser considerado outras questões, como a distância do HIJG, que por ser um hospital de referência estadual, recebe pacientes de municípios distantes.

Como principal ponto forte, este é um estudo que traz dados sobre um assunto ainda não totalmente elucidado pela comunidade científica, principalmente por procurar entender, a nível ambulatorial, as consequências clínicas geradas pelo estado nutricional de pacientes com FC.

## 5 CONCLUSÃO

O presente artigo investigou a influência do estado nutricional no risco de internação e de infecção em quarenta e nove pacientes durante o primeiro ano de vida, acompanhados em um hospital de referência em tratamento de Fibrose Cística. Nele, concluímos que na população investigada, o baixo percentil de peso/idade foi um fator de risco para internação aos 3 e 6 meses, expondo a importância do ganho de peso adequado principalmente nos primeiros meses de vida. Ademais, não foram encontradas associações entre o estado nutricional e infecções por diferentes tipos de patógenos. Os dados encontrados corroboram e contrapõem a literatura em diferentes aspectos, o que pode ajudar a explicar as diferenças da enfermidade encontradas em diferentes culturas.

Além disso, por se tratar de um estudo realizado a nível ambulatorial, os dados encontrados servem como apoio para a construção de tratamentos e diretrizes, com a finalidade de alcançar melhores resultados no tratamento da FC. Por fim, vale ressaltar que devido ao pequeno tamanho amostral deste estudo, sugere-se que novos estudos prospectivos e longitudinais sejam necessários para a melhor compreensão do impacto do estado nutricional em desfechos clínicos de um modo geral.

## REFERÊNCIAS

- ABBOTT, L. et al. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, John Wiley and Sons Ltd, 5 set. 2019.
- ATTEIH, S. E. et al. Predictive effects of low birth weight and small for gestational age status on respiratory and nutritional outcomes in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 19, n. 6, p. 888–895, 1 nov. 2020.
- BEKER, L. T.; RUSSEK-COHEN, E.; FINK, R. J. Stature as a Prognostic Factor in Cystic Fibrosis Survival. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 101, n. 4, p. 438–442, abr. 2001.
- BRIGHENTE, Leticia da Silva. Associação de fatores dietéticos com o crescimento nos dois primeiros anos de vida em crianças com fibrose cística: uma revisão sistemática. 2021. 29 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, **Universidade Federal de Santa Catarina**, Florianópolis, 2021.
- ELBORN, J. S. **Cystic fibrosis**The LancetLancet Publishing Group, 19 nov. 2016.
- FARRELL, P. M. et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. **Pediatrics**, v. 107, n. 1, p. 1–13, 2001.
- GOETZ, D.; REN, C. L. Review of cystic fibrosis. **Pediatric Annals**, v. 48, n. 4, p. e154–e161, 1 abr. 2019a.
- GOETZ, D.; REN, C. L. Review of cystic fibrosis. **Pediatric Annals**, v. 48, n. 4, p. e154–e161, 1 abr. 2019b.
- HEALEY, N. The gender gap in cystic fibrosis. **Nature**, v. 583, n. 7818, p. S10–S11, 30 jul. 2020.
- HOLLANDER, F. M.; DE ROOS, N. M.; HEIJERMAN, H. G. M. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: Latest evidence and recommendations. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**Lippincott Williams and Wilkins, 1 nov. 2017.
- HORTENCIO, T. D. R. et al. Factors impacting the growth and nutritional status of cystic fibrosis patients younger than 10 years of age who did not undergo neonatal screening. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 1, p. 3–11, 1 mar. 2015.
- KONSTAN, M. W. et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. **Journal of Pediatrics**, v. 142, n. 6, p. 624–630, 1 jun. 2003.
- LAI, H. J.; SHOFF, S. M.; FARRELL, P. M. Recovery of birth weight z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. **Pediatrics**, v. 123, n. 2, p. 714–722, fev. 2009.
- LE, T. N. et al. Growth failure and treatment in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, p. S82–S87, 1 out. 2019.

LIPUMA, J. J. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. **Clinical Microbiology Reviews**, abr. 2010.

LUBAMBA, B. et al. **Cystic fibrosis**: Insight into CFTR pathophysiology and pharmacotherapy. **Clinical Biochemistry**, out. 2012.

LUSMAN, S.; SULLIVAN, J. Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. **Pediatric Clinics of North America** W.B. Saunders, 1 ago. 2016.

MOONEY, C. et al. Plasma microRNA levels in male and female children with cystic fibrosis. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 1 dez. 2020.

NORBERTO LUDWIG NETO (Santa Catarina). Sociedade Catarinense de Pediatria. **Triagem Neonatal para Fibrose Cística e encaminhamentos de casos suspeitos para a realização do Teste do Suor**. 2019. Disponível em: <<http://www.scp.org.br/triagem-neonatal-para-fibrose-cistica-e-encaminhamentos-de-casos-suspeitos-para-a-realizacao-do-teste-do-suor/>>. Acesso em: 04 mai. 2022

PARKER, E. M. et al. Survey of Breast-Feeding Practices and Outcomes in the Cystic Fibrosis Population. **Pediatric Pulmonology**, abr. 2004.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA (GBEFC). **Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018**. Disponível em: <[http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2018.pdf](http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf)>

STANFORD, G. E.; DAVE, K.; SIMMONDS, N. J. Pulmonary Exacerbations in Adults With Cystic Fibrosis: A Grown-up Issue in a Changing Cystic Fibrosis Landscape. **Chest**, Elsevier Inc., 1 jan. 2021.

SULLIVAN, J. S.; MASCARENHAS, M. R. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 16, p. S87–S93, 1 nov. 2017.

TANGPRICHA, V. et al. Vitamin D for the Immune System in Cystic Fibrosis (DISC): A double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 109, n. 3, p. 554–565, 1 mar. 2019.

TURCK, D. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 3, p. 557–577, 1 jun. 2016.

VAN DER HAAK, N. et al. Highlights from the nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand. **Journal of Cystic Fibrosis**, Elsevier B.V., 1 jan. 2020.

WAIDYATILLAKE, N. T. et al. The impact of breastfeeding on lung development and function: A systematic review. **Expert Review of Clinical Immunology**, 2013.

YEN, E. H.; QUINTON, H.; BOROWITZ, D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. **Journal of Pediatrics**, v. 162, n. 3, 2013.

YU, E.; SHARMA S. Cystic Fibrosis. [Atualizado em 10 de agosto de 2020]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2021 Jan-. Disponível

em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>

**ZIRKE, A.B. Avaliação do estado nutricional de crianças com fibrose cística no primeiro ano de vida.** 2021. Relatório Final de Iniciação Científica 2020/2021 - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.