



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

Milena Santa Anna Fuhrmann

**INFLUÊNCIA DA MODALIDADE DIETÉTICA E ESTADO NUTRICIONAL NA
HOSPITALIZAÇÃO NOS PRIMEIROS 2 ANOS DE VIDA DE CRIANÇAS COM
FIBROSE CÍSTICA**

Florianópolis

2023

Milena Santa Anna Fuhrmann

**INFLUÊNCIA DA MODALIDADE DIETÉTICA E ESTADO NUTRICIONAL NA
HOSPITALIZAÇÃO NOS PRIMEIROS 2 ANOS DE VIDA DE CRIANÇAS COM
FIBROSE CÍSTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Nutricionista.

Orientadora: Profa, Dra. Daniela Barbieri Hauschild

Florianópolis

2023

Fuhrmann, Milena Santa Anna

Influência da modalidade dietética e do estado nutricional na hospitalização nos primeiros 2 anos de vida de crianças com fibrose cística / Milena Santa Anna Fuhrmann ; orientadora, Daniela Barbieri Hauschild, 2023.

27 p.

2. Fibrose cística. 3. Estado nutricional. 4. Hospitalização. 5. Modalidade dietética. I. Hauschild, Daniela Barbieri. II. Universidade Federal de Santa Catarina. . 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 (a) aluno(a) Milena Santa Anna Fuhrmann, submetido ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 27 de junho de 2023.



Documento assinado digitalmente

Daniela Barbieri Hauschild

Data: 27/06/2023 18:57:40-0300

CPF: ***.838.289-**

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

Profa. Dra. Daniela Barbieri Hauschild
Orientadora do TCC

RESUMO

Introdução: A fibrose cística (FC) é uma doença genética que, a partir de uma mutação, desencadeia alterações fisiológicas responsáveis por secreções mucosas hiper viscosas que comprometem diferentes sistemas do organismo. Pode contribuir para manifestações clínicas como aumento do Gasto Energético de Repouso, insuficiência pancreática, má digestão ou má absorção e, conseqüente, desnutrição secundária. Essas manifestações clínicas desencadeadas pelas singularidades da doença estão relacionadas com o comprometimento do estado nutricional. Assim, os aspectos nutricionais têm grande relevância nos desfechos da FC, uma vez que o estado nutricional de pacientes com FC influencia diretamente o prognóstico da doença. Dessa forma, evidenciada a influência do estado nutricional nas manifestações clínicas da doença e a importância de um suporte nutricional adequado, o impacto da modalidade dietética e estado nutricional na hospitalização em pacientes com FC carece de estudos maiores e mais delineados. **Objetivos:** Assim, esse estudo teve como objetivo avaliar a influência da modalidade dietética e estado nutricional na hospitalização em crianças de até dois anos FC. **Métodos:** Estudo de caráter observacional analítico de coorte retrospectivo realizado no Hospital Infantil Joana de Gusmão. Os dados dos dois primeiros anos dos pacientes foram coletados por meio do prontuário, considerando as informações sobre o estado nutricional, através de peso e estatura, e número de internações. Crianças sem dados em prontuário dos dois primeiros anos de vida; com diagnóstico falso positivo; ou com tratamento descontinuado foram excluídas. O desfecho do estudo foi internação hospitalar por complicações associadas a FC ao longo dos primeiros 2 anos de vida. Foi aplicada a regressão logística, e os resultados expressos em *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança 95% (IC 95%). **Resultados:** A amostra teve início com 49 participantes, na qual 3 foram descontinuados, resultando em 46 pacientes analisados/incluídos. Desses, 21 eram do sexo masculino (45,5%) e 25 do sexo feminino (54,4%), em maioria de mutação DF508 (48,9%) e insuficientes pancreáticos (97,8%). A mediana do tempo de aleitamento materno (AM) total foi de 6 [Intervalo Interquartil/QR 3; 11] meses e AM exclusivo foi de 2,26 [1,01; 4,59] meses. Além disso, 42 crianças tiveram sua alimentação suplementada por fórmula infantil (93,3%). As variáveis sexo, mutação e o tipo de modalidade dietética não estiveram, significativamente, associadas com o desfecho final de internação ao longo dos 2 primeiros anos de vida. No entanto, o aumento de peso/idade aos 3 e 24 meses foi fator protetor para hospitalização (OR 0,95 IC95% 0,90; 0,99; e OR 0,97 IC 95% 0,94; 0,99, respectivamente). **Conclusão:** O estado nutricional foi associado à hospitalização de pacientes com FC, uma vez que maiores valores de peso para a idade em 3 e 24 meses foram fatores protetores à hospitalização. Isso reflete a importância da avaliação nutricional adequada para o diagnóstico nutricional e manejo da desnutrição. Estudos futuros com populações maiores são necessários para solidificar esses achados, como até mesmo, consolidar outras associações que não foram significativas nessa coorte.

Palavras-chave: Fibrose cística; Estado nutricional; Modalidade dietética; Hospitalização; Pediatria.

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease that, from a mutation, triggers physiological changes responsible for hyperviscous mucous secretions that compromise different body systems. It may contribute to clinical manifestations such as increased Resting Energy Expenditure, pancreatic insufficiency, poor digestion or malabsorption and, consequently, secondary malnutrition. These clinical manifestations triggered by the singularities of the disease are related to impaired nutritional status. Thus, nutritional aspects have great relevance in CF outcomes, since the nutritional status of patients with CF directly influences the prognosis of the disease. Thus, once the influence of nutritional status on the clinical manifestations of the disease and the importance of adequate nutritional support have been evidenced, the impact of dietary modality and nutritional status during hospitalization in patients with CF requires larger and more well-designed studies. **Objectives:** Thus, this study aimed to evaluate the influence of dietary modality and nutritional status on hospitalization in children aged up to two years with CF. **Methods:** Analytical, observational, retrospective cohort study carried out at Hospital Infantil Joana de Gusmão. Data from the first two years of the patients were collected from the HIJG medical records, considering information on nutritional status, through weight and height, and number of hospitalizations. Children without data in the medical records of the first two years of life; with false positive diagnosis; or with discontinued treatment were excluded. **D** Study outcome was hospitalization for complications associated with CF during the first 2 years of life. Logistic regression was applied, and the results expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). **Results:** The sample started with 49 participants, in which 3 were discontinued, resulting in 46 analyzed/included patients. Of these, 21 were male (45.5%) and 25 were female (54.4%), mostly with DF508 mutation (48.9%) and pancreatic insufficiency (97.8%). The median duration of total breastfeeding (BF) was 6 [Interquartile Range/QR 3; 11] months and exclusive BF was 2.26 [1.01; 4.59] months. In addition, 42 children had their food supplemented with infant formula (93.3%). The variables gender, mutation and type of diet were not significantly associated with the final outcome of hospitalization over the first 2 years of life. However, increased weight/age at 3 and 24 months was a protective factor for hospitalization (OR 0.95 95% CI 0.90; 0.99; and OR 0.97 95% CI 0.94; 0.99, respectively). **Conclusion:** Nutritional status was associated with hospitalization of CF patients, since higher weight-for-age values at 3 and 24 months were protective factors against hospitalization. This reflects the importance of adequate nutritional assessment for the nutritional diagnosis and management of malnutrition. Future studies with larger populations are needed to solidify these findings, and even consolidate other associations that were not significant in this cohort.

Keywords: Cystic fibrosis; Nutritional status; Dietary; Hospitalization; Pediatrics

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM - Aleitamento Materno

CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* C/I – Comprimento para Idade

DM - Diabetes Mellitus

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

FC - Fibrose Cística

GER - Gasto Energético em Repouso

IC - Intervalo de Confiança

IP - Insuficiência Pancreática

IQR - Intervalo Interquartil

P/C - Peso para comprimento

P/I - Peso para Idade

TNE - Terapia Nutricional Enteral

TRE - Terapia de Reposição Enzimática

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - *Odds Ratio*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	11
2.1	OBJETIVO GERAL.....	11
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3	JUSTIFICATIVA	12
4	METODOLOGIA	12
4.1	LOCAL E DELINEAMENTO	12
4.2	PARTICIPANTES.....	12
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	12
4.4	COLETA DE DADOS	12
4.5	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS	13
4.6	ESTADO NUTRICIONAL E CARACTERÍSTICAS DIETÉTICAS	13
4.7	DESFECHO DO ESTUDO	13
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA	13
4.9	PROCEDIMENTOS ÉTICOS	14
5	RESULTADOS	14
5.1	MODALIDADE DIETÉTICA	16
5.2	ESTADO NUTRICIONAL	17
5.3	DESFECHOS CLÍNICOS	19
5.4	ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL E MODALIDADE DIETÉTICA COM DESFECHO CLÍNICO.....	19
6	DISCUSSÃO	21
7	CONCLUSÃO	24
8	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, caracterizada pela mutação de um gene do cromossomo 7 que codifica a proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), resultando em disfunções e conseqüentes manifestações sistêmicas (NERI, 2022). O gene CFTR regular atua através da produção de uma proteína CFTR funcional, a qual fica localizada na membrana apical das células epiteliais que revestem os ductos e cavidades de alguns órgãos, constituindo um canal de secreção de água através da regulação de canais iônicos da membrana celular, como o canal de sódio e cloro (ROSA, 2008). A partir da mutação, alterações fisiológicas causadas por esse gene disfuncional desencadeiam modificações no transporte de íons e água nas células, responsáveis pelas secreções mucosas típicas da doença, também nomeada como mucoviscidose, espessas e viscosas. Os principais sistemas comprometidos são respiratório, gastrointestinal, hepatobiliar, reprodutivo e glândulas sudoríparas (SINAASAPPEL, 2002).

O tipo de mutação CFTR afeta diretamente a gravidade desta patologia, que sofre influência também de fatores ambientais e de estilo de vida modificáveis que podem contribuir ou não com a evolução do quadro clínico (MICKLE, 1998). Mais de 2.000 variantes de CFTR foram descobertas (CF FOUNDATION, 2011) em que a mais comum é a mutação $\Delta F508$ (ou F508del), apesar da grande frequência de outras mutações relacionadas com a origem étnica da população, como G542X, G551D, N1303K e W1282X (ARAÚJO, 2005).

O muco espesso, ao obstruir os ductos das glândulas exócrinas, pode contribuir para o aparecimento de doença pulmonar obstrutiva crônica, níveis elevados de eletrólitos no suor, insuficiência pancreática (IP), má digestão ou má absorção e, conseqüentemente, desnutrição secundária, além de outras manifestações clínicas como Diabetes Mellitus (DM) e hepatopatias (NERI, 2022). Ainda, esse dano impede a ação das enzimas digestivas no intestino, fazendo com que seja necessário frequente reposição dessas enzimas como forma de auxílio na digestão e nutrição apropriadas (TURCK, 2016).

Do mesmo modo, as características desse muco facilitam o acúmulo de bactérias nas vias respiratórias, que podem causar inflamações e infecções. A evolução do tratamento e cuidados nessa condição clínica possibilitou que a sobrevida

dos pacientes aumentasse efetivamente. Anteriormente, as mortes ocorriam em maior proporção nos primeiros anos de vida e atualmente os indivíduos com essa patologia têm idade média de sobrevivência estimada em torno de 50 anos (SCOTET, 2020). Aspecto este importante na mudança epidemiológica da doença, uma vez que essa era considerada uma condição clínica grave predominante em crianças (ATHANAZIO, 2017).

As manifestações clínicas desencadeadas pelas singularidades da doença estão relacionadas com o comprometimento do estado nutricional. Essa condição clínica também tem impacto no gasto energético devido ao aumento do trabalho respiratório, processo inflamatório crônico, função pulmonar comprometida, presença de infecções e períodos de piora do estado geral que podem elevar em até duas vezes o Gasto Energético em Repouso (GER) em relação a indivíduos saudáveis (NERI, 2022). Além do aumento do GER, a má absorção e digestão, regularmente relacionadas à IP, resultam na perda energética por meio da eliminação de gordura nas fezes (CHAVES, 2012), proporcionando maiores chances de desnutrição, déficit ou retardo de crescimento, perda de peso, deficiências de vitaminas e minerais. Essas são complicações frequentes nos pacientes e estão associadas à diminuição da função pulmonar e aumento de hospitalizações e mortalidade (TURCK, 2016).

As modalidades dietéticas possuem papel fundamental nos cuidados do estado nutricional de crianças com FC. Seu manejo está relacionado com redução de desnutrição e melhora no estado clínico, em que a associação do estado nutricional com desfechos da FC fundamenta o cuidado nutricional como um pilar do tratamento da FC (TURCK, 2016). Das modalidades dietéticas utilizadas nesse manejo, os princípios básicos da alimentação infantil para bebês a termo saudáveis se aplicam à alimentação de bebês com FC (BOROWITZ, 2009). Dessa forma, lactentes com FC alimentados com leite materno podem atingir o ganho de peso normal e crescimento por volta de 1 ano de idade, assim como os lactentes com fórmulas infantis (SINAASAPPEL, 2002). Além disso, estudos demonstram que o aleitamento materno (AM) exclusivo adequado para maiores de dois meses não compromete o crescimento e está associado a um benefício respiratório (JADIN, 2011). Entretanto, apesar das reconhecidas vantagens do aleitamento materno e potenciais benéficos do leite humano para bebês saudáveis, a modalidade dietética ideal, aleitamento materno ou uso de fórmulas, recomendada para bebês e crianças com FC ainda não está clara na literatura (BOROWITZ, 2009).

Assim, os aspectos nutricionais têm grande relevância nos desfechos da FC, uma vez que o estado nutricional de pacientes com FC influencia diretamente o prognóstico da doença (NERI, 2022; TURCK, 2016). Uma correlação significativa entre um bom estado nutricional e melhor função pulmonar é frequentemente encontrada na literatura (ASHKENAZI, 2019; SANDERS, 2015). De acordo como estudo de coorte de Sanders, as alterações no estado nutricional nos primeiros 6 anos de vida estão significativamente associadas a melhor capacidade pulmonar na idade de 6-7 anos. Além disso, a revisão sistemática de Aziz demonstrou que melhores parâmetros de peso e altura estiveram associados a redução complicações hospitalares e melhor função pulmonar. Dessa forma, a avaliação regular dos parâmetros antropométricos que refletem o estado nutricional é essencial para o monitoramento (ATHANAZIO, 2017). Logo, a identificação precoce da FC, sucessiva a intervenção médica e nutricional impacta diretamente na redução dos riscos nutricionais e melhora do prognóstico.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência da modalidade dietética e estado nutricional na hospitalização nos primeiros 2 anos de vida de crianças com FC.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em consonância ao objetivo geral, foram desenvolvidos os seguintes objetivos específicos:

- a) Descrever as características gerais dos pacientes;
- b) Descrever a modalidade dietética dos pacientes;
- c) Descrever Crescimento.
- d) Descrever desfechos clínicos;
- e) Avaliar a associação entre modalidade dietética e estado nutricional com a hospitalização

3 JUSTIFICATIVA

Evidenciada a influência do estado nutricional nas manifestações clínicas da doença e a importância de um suporte nutricional adequado, o impacto da modalidade dietética e estado nutricional na hospitalização em pacientes com FC carece de estudos maiores e mais delineados. Os achados ainda são limitados, apesar de existirem algumas evidências indicando uma relação positiva entre aleitamento materno (AM) e o prognóstico da doença. A falta de conhecimento sobre AM em lactentes com FC, ainda é uma barreira para algumas lactantes, tornando-se um potencial meio de intervenção dada sua baixa prevalência nessa população.

4 METODOLOGIA

4.1 LOCAL E DELINEAMENTO

Estudo observacional analítico de coorte retrospectivo realizado no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil).

4.2 PARTICIPANTES

Para o desenvolvimento do projeto, foram analisados os dados de crianças diagnosticadas com FC, por meio do teste do suor e/ou genético, do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil), com idade de até dois anos.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas as crianças com diagnóstico de FC a partir de 2014, de ambos os sexos. Crianças sem dados registrados em prontuário dos dois primeiros anos de vida; que apresentaram diagnóstico falso positivo; ou que tiveram o tratamento descontinuado foram excluídas

4.4 COLETA DE DADOS

Os dados referentes aos dois primeiros anos de vida dos participantes foram coletados por meio do prontuário dos pacientes no HIJG. O levantamento de dados levou em consideração as informações sobre o estado nutricional, através de peso e estatura, e número de internações.

4.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

As características gerais foram embasadas na avaliação das informações sobre dados do nascimento (idade gestacional, peso e estatura ao nascer), presença de íleo meconial e reposição enzimática (data de início e dose diária). Pacientes em uso de terapia de reposição enzimática foram considerados como insuficiente pancreático. Como também, número de exacerbações e número de internações hospitalares devido exacerbação pulmonar, alterações gastrointestinais e/ou nutricionais.

4.6 ESTADO NUTRICIONAL E CARACTERÍSTICAS DIETÉTICAS

O estado nutricional foi avaliado por meio da coleta dos dados antropométricos de peso (kg) e comprimento (cm). A análise se fundamentou nos indicadores em percentis de peso para idade (P/I), comprimento para idade (C/I), peso para comprimento (P/C) , segundo o programa WHO Anthro. Foi adotada como meta o percentil 50, conforme Consenso Americano de Fibrose Cística (BOROWITZ, 2009).

Os parâmetros dietéticos avaliados foram relacionados aos dados de AM (exclusivo, complementar ou não, e a duração), uso de fórmulas infantis (polimérico ou oligomérica, enriquecido ou não com módulos), início da alimentação complementar, uso de suplementos alimentares e necessidade de suplementação de sódio

4.7 DESFECHO DO ESTUDO

O desfecho determinado no estudo foi o de internação hospitalar, registrado em prontuário, ao menos uma vez, ao longo dos primeiros 2 anos de vida. Foram consideradas apenas internações por complicações associadas a FC.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados a partir de uma tabela de Excel[®], e analisados estatisticamente pelo programa STATA 11.0 (Stata Corporation[®], CollegeStation, TX). As variáveis contínuas foram apresentadas em mediana e intervalo interquartil (IQR), e as variáveis categóricas apresentadas como frequência. Foi realizada a regressão logística, para avaliar o desfecho de internação ao menos uma vez ao longo dos primeiros dois anos de vida. Os resultados foram expressos em *odds ratio* (OR) e

intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Foi estabelecido como dados significativos quando $p < 0,05$.

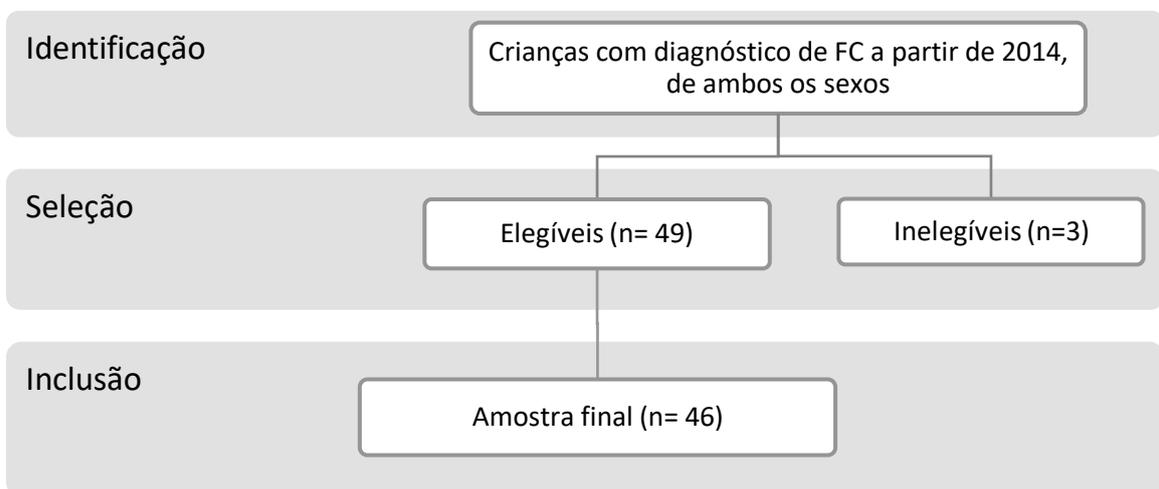
4.9 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do HIJG sob protocolo CEP: 48/2019 CAAE: 25893319.5.0000.536 e o início da coleta de dados se deu após a aprovação do Comitê de Ética. Os princípios éticos em pesquisas com seres humanos foram respeitados conforme a resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

5 RESULTADOS

Conforme os critérios de inclusão e exclusão, 49 crianças foram elegíveis para o estudo. Dentre essas, 3 descontinuaram o tratamento, resultando em uma amostra de 46 pacientes (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma seleção de pacientes



Fonte: Adaptado de STROBE

A amostra foi constituída por 21 pacientes do sexo masculino (45,6%) e 25 do sexo feminino (54,4%), sendo 12 com mutação DF508 na forma heterozigota (26,7%), 22 com mutação DF508 – Homozigoto (48,9%) e, minoritariamente, 11 negativos para DF508 (24,4%)

Dentre os 46 pacientes selecionados, 45 apresentaram insuficiência pancreática (97,8%) e a mediana do peso ao nascer foi de 3,02 [2,77; 3,43] kg (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes com Fibrose Cística (n=46)

Variáveis	mediana [IQR] ou n (%)
<i>Características Gerais</i>	
Sexo	
Masculino	21 (45,6)
Feminino	25 (54,4)
Mutação	
DF508/DF508 – Homozigoto	22 (48,9)
DF508/Outro – Heterozigoto	12 (26,7)
Negativo para DF508	11 (24,4)
Peso ao nascer (kg)	3,02 [2,77; 3,43]
Insuficientes pancreáticos	45 (97,8)
<i>Modalidade dietética</i>	
Tempo de aleitamento materno (meses)	6 [3; 11]
Aleitamento materno exclusivo (meses)	2,26 [1,01; 4,59]
Aleitamento materno exclusivo em 6 meses	6 (13,3)
Fórmula infantil	42 (93,3)
Polimérica	36 (85,7)
Oligomérica	6 (14,3)
Suplementação de Sódio	43 (93,5)
Uso de TNE	15 (32,6)
<i>Desfechos Clínicos</i>	
Internação ao longo de 2 anos	36 (78,2)
N de internações no primeiro ano de vida	2 [1; 2]
Número total de internações em 2 anos	1 [1; 2]

Legenda:

IQR = Intervalo Interquartil; TNE – Terapia Nutricional Enteral

Fonte: elaborado pela autora

5.1 MODALIDADE DIETÉTICA

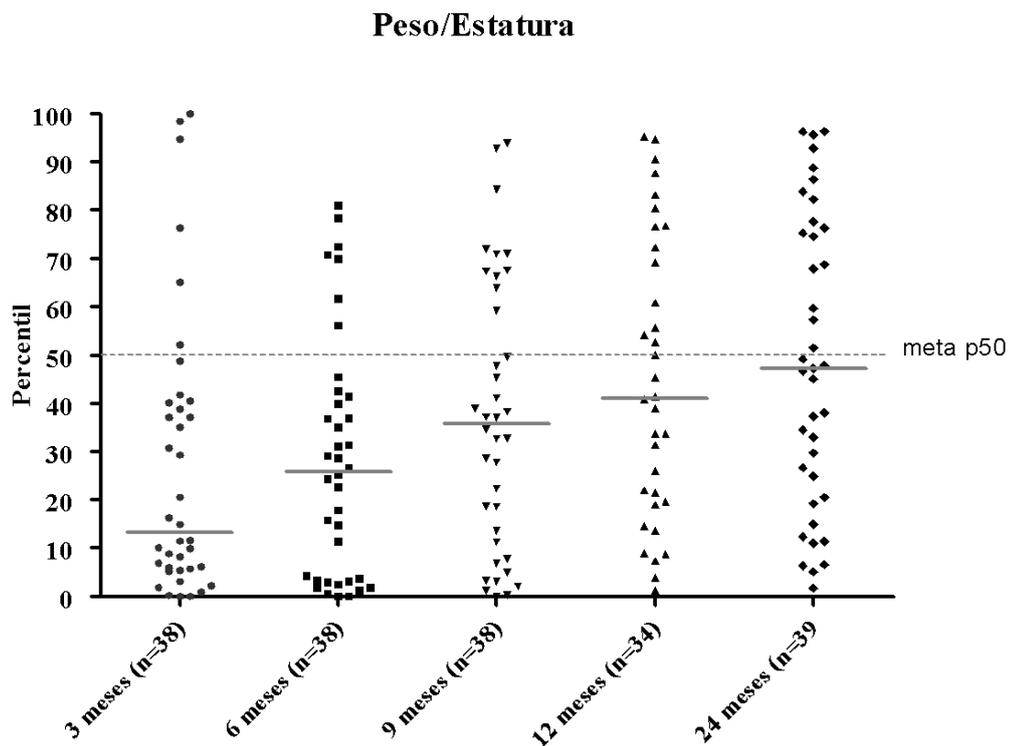
A mediana do tempo de AM total foi de 6 (IQR 3; 11) meses e a mediana do AM exclusivo foi de 2,26 (IQR1,01; 4,59) meses, onde apenas 6 pacientes (13,3%) tiveram AM exclusivo até os 6 meses. Na grande maioria, 42 crianças receberam suplementação alimentar através da fórmula infantil (93,3%), das quais 36 receberam fórmula infantil polimérica (85,7%) e 6 receberam fórmula infantil oligomérica (14,3%).

Além disso, 43 pacientes receberam suplementação de sódio (93,5%) e 15 necessitaram em algum momento uso de TNE (32,6%) (Tabela 1).

5.2 ESTADO NUTRICIONAL

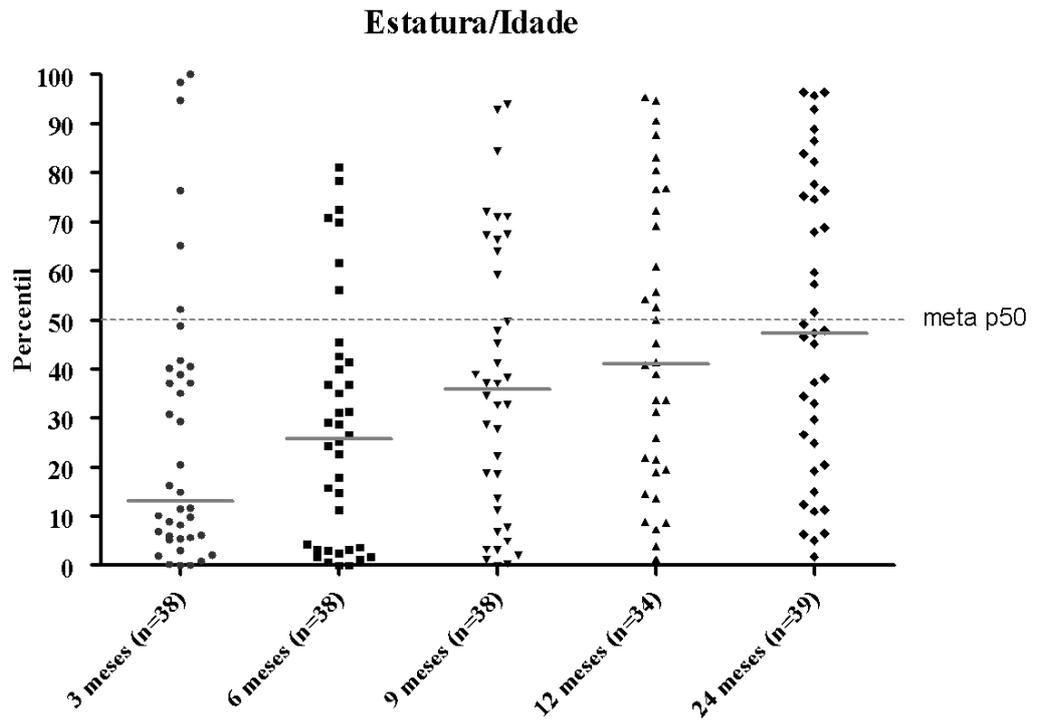
Observa-se nos Gráficos 1 e 2 que o estado nutricional apresentou uma evolução ascendente, uma vez que demonstram que a mediana dos dados coletados se aproxima do p50 ao decorrer do tempo. Nesse sentido, o indicador P/I, em percentil, nos primeiros 3 meses apresenta a mediana de 13,25, e em 24 meses uma mediana de 47,3, demonstrando a aproximação dos parâmetros ideais do percentil 50 (Gráfico 1). Da mesma forma, o gráfico estatura/idade (Gráfico 2) reproduz o padrão observado no Gráfico 1. Ainda, no gráfico de P/I, em 3 e 6 meses, a mediana encontra-se abaixo do p10, já em 24 meses observa-se uma mediana de 35,3 (Gráfico 2).

Gráfico 1- Evolução do estado nutricional em meses: Relação peso/estatura



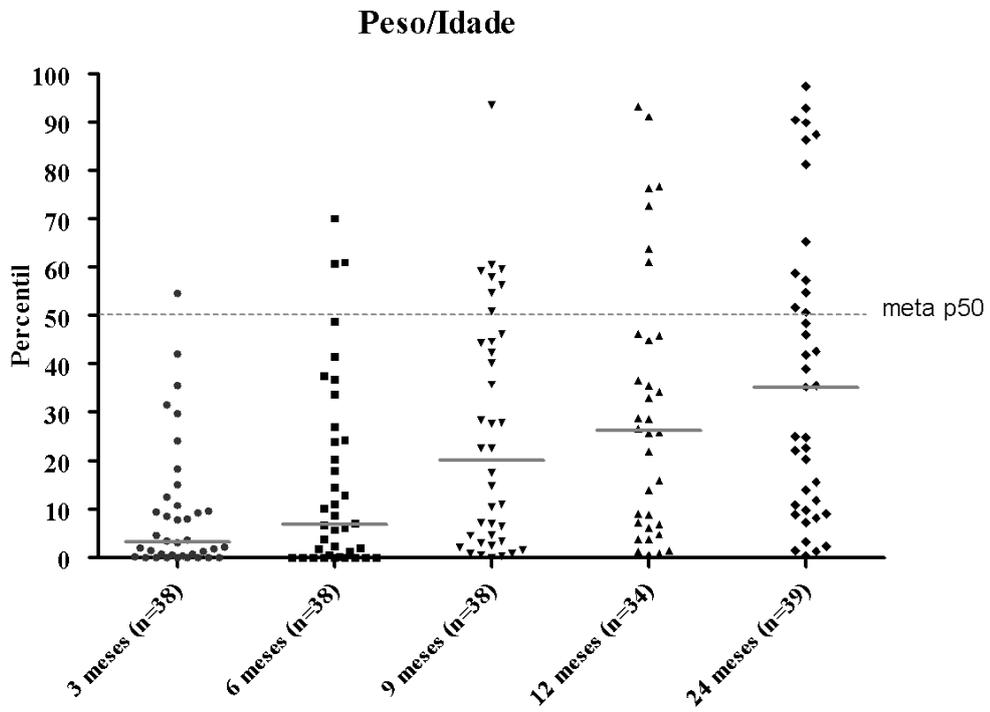
Fonte: elaborado pela autora

Gráfico 2- Evolução do estado nutricional em meses: Relação estatura/idade



Fonte: elaborado pela autora

Gráfico 3 - Evolução do estado nutricional em meses: Relação peso/idade



Fonte: elaborado pela autora

5.3 DESFECHOS CLÍNICOS

Em relação à internação, 36 pacientes foram internados em algum momento ao longo de 2 anos (78,2%), a mediana de internações no primeiro ano de vida foi de 2 (IQR 1; 2) e a mediana do número total de internações em 2 anos foi de 1 (IQR 1; 2) internação (Tabela 1).

5.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL E MODALIDADE DIETÉTICA COM DESFECHO CLÍNICO

As variáveis sexo, mutação e o tipo de modalidade dietética não estiveram significativamente associadas com o desfecho de hospitalização ao longo de dois anos. No entanto, o aumento de P/I aos 3 e 24 meses esteve associado como fator protetor para hospitalização, no qual o aumento de 1 percentil de P/I aos 3 meses reduziu em 5% a chance de hospitalização (OR 0,95; IC 95%0,90; 0,99) e aos 24 meses reduziu em 3% a probabilidade de hospitalização (0,97 IC 95%0,94; 0,99), como retrata a tabela 2.

Tabela 2 – Análise das variáveis nos dois primeiros anos dos pacientes com Fibrose Cística.

Variáveis	Hospitalização em qualquer momento em 2 anos OR (95% IC)
<i>Características Gerais</i>	
Sexo	
Masculino	1,00
Feminino	3,66 (0,81; 16,58)
Mutação	
DF508/DF508 – Homozigoto	1,00
DF508/Outro – Heterozigoto	0,47 (0,00; 3,25)
Peso ao nascer (kg)	0,21 (0,03; 1,37)
<i>Modalidade dietética</i>	
Tempo de aleitamento materno (meses)	0,88 (0,73; 1,05)
Aleitamento materno exclusivo (meses)	0,82 (0,58; 1,14)
Aleitamento materno exclusivo em 6 meses	1,29 (0,13; 12,65)
Fórmula infantil	
Polimérica	1,00
Oligomérica	1,00 (0,09; 10,16)
Suplementação de Sódio	8,74 (0,70; 108,7)
<i>Estado Nutricional</i>	
Peso/idade (percentil)	
3 meses	0,95 (0,90; 0,99)
6 meses	0,96 (0,94; 1,01)
9 meses	0,97 (0,94; 1,00)
12 meses	0,97 (0,94; 1,00)
24 meses	0,97 (0,94; 0,99)

Legenda: IC – Intervalo de Confiança; OR – Odds Ratio

Fonte: elaborado pela autora

6 DISCUSSÃO

Os achados desse estudo demonstraram os impactos do estado nutricional e suas implicações nos desfechos clínicos em pacientes com FC. A exposta coorte retrospectiva, composta por uma amostra de 46 crianças com FC, obteve como principal evidência a associação entre melhores parâmetros antropométricos e menor risco de hospitalização nos primeiros dois anos de vida. Uma vez que maiores valores de P/I aos 3 e 24 meses estiveram associado como fator protetor significativo para internação. Logo, o diagnóstico, monitoramento do estado nutricional e intervenção precoce são necessários para garantir o estado nutricional adequado, a partir do manejo nutricional utilizando fórmulas, suplementos e terapias específicas para cada paciente. Entretanto, a hipótese de que o tipo de modalidade dietética estivesse associado a melhores desfechos clínicos não foi estatisticamente sustentada.

Considerada a influência da mutação na gravidade da doença, o estudo caracterizou-se por uma amostra predominante de pacientes de mutação $\Delta F508$, que está associada à má produção da proteína CFTR, IP e, conseqüentemente, um fenótipo mais grave (MICKLE, 1998), além de um GER médio mais alto (SINAASAPPEL, 2002). Portanto, o estudo é representado por uma amostra de gravidade e implicações clínicas relevantes, ressaltando a indispensabilidade do monitoramento do estado nutricional nessa população, a partir de condutas e ações que visam a prevenção da desnutrição infantil ou melhora do estado nutricional.

Assim como nessa amostra, a IP também esteve presente na maioria dos pacientes com FC em alguns estudos, devido à condição fisiológica da doença (ROSA, 2008; SINAASAPPEL, 2008). Nos achados de Isa et al (2016), destaca-se que de 25 pacientes $\Delta F508$ todos estavam em Terapia de Reposição Enzimática (TRE), identificando a presença de IP e sintomas gastrointestinais precoces, secundárias à IP. Dessa forma, a TRE é essencial para garantir o estado nutricional adequado em pacientes com IP, uma vez que impacta na redução da má absorção de gordura e na garantia do aporte calórico e de vitaminas (BOROWITZ, 2009).

A literatura apresenta evidências robustas da influência do estado nutricional sobre os riscos de morbimortalidade, crescimento e desenvolvimento infantil (FRAGA, 2014; DJOUMESSI, 2022). Em crianças com FC, o monitoramento nutricional e o aconselhamento dietético proporcionam melhor qualidade de vida, devido a atuação no controle da sintomatologia, retardo da progressão da doença e detecção precoce de distúrbios nutricionais (CHAVES, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE

PEDIATRIA, 2021). Um dos principais parâmetros de referência da gravidade da doença é a perda de peso, a qual está associada com deficiências nutricionais, sendo reconhecida como marcador de piora no prognóstico (CHAVES, 2012). Assim, as diretrizes recomendam que a variável P/C atinja um status de $\geq 50^{\circ}$ percentil aos dois anos de idade (STALLINGS, 2008). Dessa forma, no presente estudo, apesar dos gráficos apresentarem as medianas abaixo do valor de referência, os achados demonstram uma evolução crescente do estado nutricional, o que significa uma melhora no perfil nutricional dessa população.

Do mesmo modo, a associação entre o estado nutricional e função pulmonar é constantemente citada na literatura. Piores desfechos pulmonares estão relacionados à maiores chances de hospitalização (SANDERS, 2015; ASHKENAZI, 2019). Os achados do presente artigo, que demonstram associação do aumento de P/I como fator protetor para hospitalização, destacam a relevância dos aspectos nutricionais nos desfechos da FC. Esse resultado fundamenta o impacto da deficiência do estado nutricional no crescimento e desenvolvimento infantil (BOROWITZ, 2009).

Em consequência ao aumento do GER devido ao quadro da doença, a má absorção, desnutrição por déficit ou retardo de crescimento, perda de peso, deficiências de vitaminas e minerais e infecções pulmonares são complicações frequentes nos pacientes e estão associadas à diminuição da função pulmonar e aumento de hospitalizações (TURCK, 2016; BOROWITZ, 2009). Assim, complicações de curto a longo prazo associadas à FC podem ser retardadas ou prevenidas a partir da triagem neonatal, diagnóstico pré-natal ou histórico familiar e tratamento precoce (BOROWITZ, 2009).

De acordo com a Fundação FC, o leite materno é o tipo inicial de alimentação recomendada para lactentes com FC, assim como a alimentação preconizada para crianças saudáveis. Conforme cada caso clínico, o acompanhamento nutricional define, se necessário, a utilização de fórmulas infantis e alimentos ricos em calorias com o intuito de atingir as necessidades energéticas (TURCK, 2016). Holliday et. al (1991) demonstrou que lactentes com FC amamentados com leite materno e TRE podem atingir uma taxa de crescimento comparável àqueles que recebem fórmula infantil. Além disso, alguns estudos ainda evidenciam a associação entre o aleitamento materno e benefício respiratório e proteção contra o declínio da função pulmonar (JADIN, 2011; COLOMBO, 2007).

O tempo de AM e AM exclusivo da amostra foi menor que o preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como encontrado em outros achados que destacam menor prevalência de AM entre lactentes com FC do que entre lactentes saudáveis (COLOMBO, 2021). Entretanto, a revisão sistemática sobre a prevalência e benefícios potenciais do AM de Colombo et al. (2021), evidenciou que a associação entre AM e desfechos antropométricos não alcançou significância estatística na maioria dos estudos, como também, a maioria dos estudos não encontrou diferenças significativas nos resultados antropométricos em diferentes modalidades de alimentação. Da mesma forma, o presente artigo, não encontrou associação significativa da modalidade dietética como fator de proteção à hospitalização em crianças com FC. Logo, apesar dos benefícios evidentes do AM, o uso adequado de fórmulas aparenta ser suficiente para garantir o estado nutricional e desenvolvimento adequado a essa população, principal objetivo do monitoramento nutricional.

Em relação à avaliação nutricional, as curvas de crescimento utilizadas em crianças com FC são as mesmas preconizadas pela OMS para crianças saudáveis, contudo, os critérios de classificação do estado nutricional são específicos para FC (NERI, 2022).

Uma vez que as deficiências nutricionais de pacientes com FC são multifatoriais e se correlacionam ao estado nutricional, a idade em que é feito o diagnóstico é essencial para definir o prognóstico da doença, de modo que os indicadores de desenvolvimento dos anos iniciais de vida impactam diretamente esses desfechos (SINAASAPPEL, 2002). Assim como os achados literários, a população deste estudo esteve abaixo do percentil 50 em todas as avaliações antropométricas. Nos Estados Unidos e Reino Unido, déficits no parâmetro peso e estatura também são evidentes em pacientes com FC (ROSA, 2008).

A associação dos parâmetros antropométricos com piores desfechos clínicos também estão presentes em diversos estudos (NERI, 2022; TURCK, 2016). Isa et al (2016), identificaram o baixo peso ao nascer como fator de risco estatisticamente significativo para crescimento anormal em pacientes com FC. Esses achados sustentam a associação do parâmetro P/I e hospitalização, encontrados nesta coorte retrospectiva). Da presente amostra, 78% tiveram pelo menos uma internação ao longo dos dois anos de vida. Dessa forma, a intervenção nutricional é um dos principais meios de evolução clínica e melhora na sintomatologia da doença (ATHANAZIO, 2017).

Este estudo apresenta limitações, como a natureza retrospectiva, em que alguns dados são perdidos ou não podem ser recuperados. Além disso, por ser uma doença muito rara e possuir uma taxa de óbitos elevada, a amostra é composta por um número reduzido de participantes. O impacto da prevalência do tipo de mutação genética na representatividade da amostra também pode ser outra limitação do estudo, uma vez que essa amostra é composta, em sua maioria, por uma mutação associada a maior gravidade da doença. Dessa forma, os achados podem não ser extrapoláveis para outras mutações menos graves. No entanto, este estudo, pode basear a importância do acompanhamento nutricional para garantir o estado nutricional adequado dos pacientes com FC, mesmo que não seja possível o tempo de AM preconizado pelas diretrizes.

7 CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se inferir que o estado nutricional é essencial para o prognóstico da FC, uma vez que maiores valores de P/I em 3 e 24 meses foram fatores de proteção à hospitalização, o que reflete a importância da avaliação nutricional adequada para o diagnóstico nutricional e manejo da desnutrição nos primeiros anos de vida. A modalidade dietética não esteve associada como um fator de proteção à hospitalização de pacientes com FC. Assim, deve-se garantir o monitoramento do estado nutricional, visando atingir os parâmetros de desenvolvimento, independente da modalidade dietética utilizada. Sugere-se que, estudos futuros com populações maiores sejam conduzidos para confirmar esses achados, como também, consolidar outras associações que não foram identificadas na presente coorte.

8 REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, F.G.; NOVAES, F.C.; SANTOS, N.P.C.; MARTINS, V. C.; SOUZA, S.M.; SANTOS, S.e.B. dos; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A.K.C.. Prevalence of deltaF508, G551D, G542X, and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 11-15, jan. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2005000100003>.
- ASHKENAZI, M; NATHAN, N.; SAROUK, I.; ALUMA, B. E. B; DAGAN, A.; BEZALEL, Y.; KELER, S.; VILOZNI, D.; EFRATI, O.. Nutritional Status in Childhood as a Prognostic Factor in Patients with Cystic Fibrosis. **Lung**, [S.L.], v. 197, n. 3, p. 371-376, 18 mar. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-019-00218-3>.
- AZIZ, D. A; FATIMA, S. K.; TAHIR, H. N. Risk factors leading to pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis: a systematic review. **Journal Of The Pakistan Medical Association**, [S.L.], v. 71, n. 9, p. 1-1, 6 jul. 2021. Pakistan Medical Association. <http://dx.doi.org/10.47391/jpma.04-515>.
- ATHANAZIO, R. A.; SILVA FILHO, L. V. R. F.; VERGARA, A. A.; RIBEIRO, A. F.; RIEDI, C. A.; PROCIANOY, E. F. A.; ADDE, F. V.; REIS, F. J. C.; RIBEIRO, J. D.; TORRES, L. A. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 43, n. 3, p. 219-245, jun. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000065>.
- BIERLAAGH, M. C.; MUILWIJK, D.; BEEKMAN, J. M.; ENT, C. K. V. D. A new era for people with cystic fibrosis. **European Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 180, n. 9, p. 2731-2739, 2 jul. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-04168-y>.
- BOROWITZ, D.; ROBINSON, K. A.; ROSENFELD, M.; DAVIS, S. D.; SABADOSA, K. A.; SPEAR, S. L.; MICHEL, S. H.; PARAD, R. B.; WHITE, T. B.; FARRELL, P. M.. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. **The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 155, n. 6, p. 73-93, dez. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.001>.
- CF FOUNDATION (US). Johns Hopkins University (org.). **The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2)**. The Hospital for Sick Children. Disponível em: <http://cftr2.org>. Acesso em: 12 jul. 2022.
- CHAVES, C. R, M. M.; CUNHA, A. L. P.. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 131-138, 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-05822012000100019>.
- COLOMBO, C.; ALICANDRO, G.; DACCÒ, V.; CONSALES, A.; MOSCA, F.; AGOSTONI, C.; GIANNÌ, M. L.. Breastfeeding in Cystic Fibrosis: a systematic review on prevalence and potential benefits. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 3263, 18 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13093263>.
- COLOMBO, C.; COSTANTINI, D.; ZAZZERON, L.; FAELLI, N.; RUSSO, M. C.; GHISLENI, D.; GATELLI, I.; GIOVANNINI, M.; RIVA, E.; ZETTERSTRÖM, R.. Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre follow-up survey. **Acta Paediatrica**,

[S.L.], v. 96, n. 8, p. 1228-1232, ago. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00397.x>

DECLERCQ, D.; VAN MEERHAEGHE, S.; MARCHAND, S.; VAN BRAECKEL, E.; VAN DAELE, S.; BAETS, F.; VAN BIERVLIET, S.. The nutritional status in CF: being certain about the uncertainties. **Clinical Nutrition Espen**, [S.L.], v. 29, p. 15-21, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.10.009>.

DJOUMESSI, Y. F. The impact of malnutrition on infant mortality and life expectancy in Africa. *Nutrition*, [S.L.], v. 103-104, p. 111760, nov. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2022.111760>.for Nutrition in Cystic Fibrosis. **Einstein** (São Paulo). 2022; v. 20. eRW5686, jul 2022.

FRAGA, J. A. A.; VARELA, D. S. da S. A relação entre a desnutrição e o desenvolvimento infantil. **Revista da Associação Brasileira de Nutrição - RASBRAN**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 59–62, 2014.

HAUSCHILD, D. B; ROSA, A. F.; VENTURA, J. C.; BARBOSA, E.; MOREIRA, E. A .M; LUDWIG NETO, N.; MORENO, Y. M. F. ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL COM FUNÇÃO PULMONAR E MORBIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA: coorte de 36 meses. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 31-38, 15 jan. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/;2018;36;1;00006>..

HOLLIDAY, K. E.; ALLEN, J. R.; WATERS, D, L.; GRUCA, M. A.; THOMPSON, S. M.; GASKIN, K. J.. Growth of human milk-fed and formula-fed infants with cystic fibrosis. **The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 118, n. 1, p. 77-79, jan. 1991. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81850-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81850-5).

ISA, H. M.; AL-ALI, L. F.; MOHAMED, A. M.. Growth assessment and risk factors of malnutrition in children with cystic fibrosis. **Saudi Medical Journal**, [S.L.], v. 37, n. 3, p. 293-298, mar. 2016. Saudi Medical Journal. <http://dx.doi.org/10.15537/smj.2016.3.13476>.

JADIN, S. A; WU, G. S; ZHANG, Z.; SHOFF, S. M; TIPPETS, B. M; FARRELL, P. M; MILLER, T.; ROCK, M. J; LEVY, H.; LAI, H. J. Growth and pulmonary outcomes during the first 2 y of life of breastfed and formula-fed infants diagnosed with cystic fibrosis through the Wisconsin Routine Newborn Screening Program. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 93, n. 5, p. 1038-1047, 23 mar. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.004119>.

MATEL, J.; MILLA, C. **Nutrition in Cystic Fibrosis**. Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine, [S.L.], v. 30, n. 05, p. 579-586, 16 set. 2009. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1238916>.

MICKLE, J. E.; CUTTING, G. R.. CLINICAL IMPLICATIONS OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR MUTATIONS. **Clinics In Chest Medicine**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 443-458, set. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70092-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70092-7).

NERI, L. C.; SIMON, M. I.; AMBRÓSIO, V. L.; BARBOSA E.; GARCIA, M; F., MAURI, J; F.; **Brazilian Guidelines**

RIORDAN, J. R.; ROMMENS, J. M.; KEREM, B.; ALON, N.; ROZMAHEL, R.; GRZELCZAK, Z.; ZIELENSKI, J.; LOK, S.; PLAVSIC, N.; CHOU, J.. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: cloning and characterization of complementary dna.

Science, [S.L.], v. 245, n. 4922, p. 1066-1073, 8 set. 1989. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.2475911>.

ROSA, F. R.; DIAS, F. G.; NOBRE, L.N.; MORAIS, H. A.. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Revista de Nutrição**, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 725-737, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732008000600011>.

SANDERS, D. B.; FINK, A.; MAYER-HAMBLETT, N.; SCHECHTER, M. S.; SAWICKI, G. S.; ROSENFELD, M.; FLUME, P. A.; MORGAN, W. J.. Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. **The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 167, n. 5, p. 1081-1088, nov. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.044>.

SCOTET, V.; L'HOSTIS, C.; FÉREC, C.. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: incidence, survival and impact of the cftr gene discovery. **Genes**, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 589, 26 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/genes11060589>.

SINAASAPPEL, M; STERN, M; LITTLEWOOD, J; WOLFE, S; STEINKAMP, G; HEIJERMAN, Harry G.M; ROBBERECHT, E; DÖRING, G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a european consensus. **Journal Of Cystic Fibrosis**, [S.L.], v. 1, n. 2, p. 51-75, jun. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1569-1993\(02\)00032-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1569-1993(02)00032-2).

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; Manual de Orientação Avaliação Nutricional da Criança e do Adolescente: atualizado. **Departamento Científico de Nutrologia**, 2. ed. São Paulo, 2021.

STALLINGS, V. A.; STARK, L. J.; ROBINSON, K. A.; FERANCHAK, A. P.; QUINTON, H.. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: results of a systematic review. **Journal Of The American Dietetic Association**, [S.L.], v. 108, n. 5, p. 832-839, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2008.02.020>.

TURCK, D.; BRAEGGER, C. P.; COLOMBO, C.; DECLERCQ, D.; MORTON, A.; PANCHEVA, R.; ROBBERECHT, E.; STERN, M.; STRANDVIK, B.; WOLFE, S.. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 557-577, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>.