

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
DISCIPLINA DE DESENVOLVIMENTO NA INFÂNCIA**

Avaliação do estado nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística.

Artigo de Revisão

Ribeirão Preto/SP

Junho/2016

Título: Avaliação do estado nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística.

Título abreviado: Avaliação do estado nutricional em fibrose cística.

Autores:

1. Nome completo de todos os autores e a titulação: Gabrielle Muniz Nogueira (Pós-graduanda em Saúde da Criança e do Adolescente); Robertta Kelly Marques Ferreira (médica especialista em gastroenterologia e hepatologia pediátrica).
2. Instituição ao qual o trabalho está vinculado: Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).
3. Endereço eletrônico de cada autor: gabriellemn@hotmail.com; roberttakmf@gmail.com.
4. Cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq.

Conflito de interesse: nada a declarar.

Autor para correspondência:

Nome: Robertta Kelly Marques Ferreira.

Endereço: Avenida Santa Luzia, número 440, Jardim Sumaré. Ribeirão Preto - São Paulo.

Telefone: (16) 98197-0854.

Endereço eletrônico: roberttakmf@gmail.com

Contagem total das palavras do texto: 4395.

Contagem total das palavras do resumo: 247.

Número de tabelas e figuras: 1.

Resumo

Objetivo: Revisar os parâmetros utilizados para avaliação do estado nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística, uma vez que não há consenso sobre a definição de desnutrição nesses pacientes.

Fontes de dados: A revisão da literatura foi feita pelo banco de dados do Pubmed. Foram selecionados os artigos de maior relevância sobre o tema, com ênfase na literatura dos últimos dez anos.

Síntese dos dados: Os parâmetros antropométricos recomendados para avaliação do estado nutricional desses pacientes são os percentis de peso e estatura para idade, para lactentes ≤ 2 anos, e os percentis de peso e estatura para idade e o índice de massa corporal para > 2 anos. Para crianças ≤ 2 anos, o objetivo é alcançar o percentil 50 de peso e estatura para idade e para os maiores de 2 anos, o percentil de índice de massa corporal ≥ 50 . Apesar dos avanços no diagnóstico e nas terapias nutricional e medicamentosa, a prevalência da desnutrição nesses pacientes mantém-se alta. A desnutrição está fortemente associada à função pulmonar e a comorbidades clínicas.

Conclusões: Uma combinação de parâmetros clínicos, bioquímicos e de métodos de acesso à composição corporal deve ser utilizada na avaliação do estado nutricional nos pacientes com fibrose cística. A identificação precoce da desnutrição e o início da terapia nutricional agressiva são essenciais para promover o crescimento e o desenvolvimento adequados, prevenir a piora da função pulmonar e melhorar a qualidade de vida e a sobrevida.

Palavras-chave: Fibrose Cística, Avaliação Nutricional, Crescimento.

Abstract

Objective: Review the parameters used to assess nutritional status in children and adolescents with cystic fibrosis, since there is no consensus on the definition of malnutrition in these patients.

Data sources: The literature review was done by the database of Pubmed. The most relevant articles were selected on the subject, with an emphasis on literature of the last ten years.

Summary of the data: Anthropometric parameters recommended for assessing the nutritional status of these patients are percentiles of weight and height for age for children ≤ 2 years and the percentiles of weight and height for age and body mass index for > 2 years. For children ≤ 2 years, the goal is to reach the 50th percentile of weight and height for age and for those over 2 years, body mass index percentile ≥ 50 . Despite advances in diagnosis and in drug and nutritional therapies, the prevalence of malnutrition in these patients remains high. Malnutrition is strongly associated with lung function and clinical comorbidities.

Conclusions: A combination of clinical, biochemical and body composition access methods should be used to evaluate nutritional status in patients with cystic fibrosis. Early identification of malnutrition and aggressive nutritional support are essential to promote proper growth and development, prevent worsening of lung function and improve quality of life and survival.

Key-words: Cystic Fibrosis, Nutrition Assessment, Growth.

Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva que ocorre principalmente em caucasianos.¹ É causada por mutações no gene regulador de condutância transmembrana (CFTR), o que resulta na deficiência ou na disfunção da proteína CFTR, levando à alteração no transporte dos íons sódio e cloro através das membranas das células epiteliais.^{2,3} Desta forma, as secreções das mucosas se tornam mais espessas, alterando a função de múltiplos órgãos, como pulmões, pâncreas, fígado, vesícula biliar e intestino.^{3,4} A incidência da FC na Europa é, aproximadamente, 1: 3.500 nascimentos.⁵ No Brasil, estima-se que a incidência da doença seja de 1:10.000 nascidos vivos.⁶

A maioria dos pacientes com FC têm insuficiência pancreática e estão sob risco de má-digestão e má-absorção, que associados a infecções recorrentes, inflamação crônica, perda intestinal de nutrientes, aumento do gasto energético e redução da ingesta calórica, contribuem para a desnutrição nesses pacientes.^{7,8} Problemas gastrointestinais, como doença do refluxo gastroesofágico, constipação intestinal, supercrescimento bacteriano e os efeitos colaterais das medicações também podem reduzir o apetite e interferir no ganho calórico.^{3,4} Em crianças, o baixo estado nutricional resulta em crescimento e desenvolvimento inadequados,⁹ com repercussão na progressão da doença pulmonar, influenciando na qualidade de vida e na sobrevivência.¹⁰

Nas duas últimas décadas, os avanços no tratamento médico e na terapia nutricional resultaram na melhoria das condições pulmonares e do crescimento das crianças com FC, com consequente melhora na sobrevivência.¹¹ Apesar disso, a prevalência do baixo crescimento e da desnutrição nesses pacientes mantém-se alta.¹²

A avaliação nutricional, a identificação precoce da desnutrição e o rápido início do tratamento de suporte são essenciais nos cuidados aos pacientes com FC, pois o estado nutricional pode afetar sua resposta ao tratamento.^{9,13} Uma questão crítica é a definição correta da desnutrição e, consequentemente, os critérios e os parâmetros utilizados para a sua medição.

Estado nutricional na Fibrose Cística

Indicadores antropométricos simples têm sido usados para classificar a desnutrição em pacientes com FC, incluindo estatura para idade (E/I), peso para idade (P/I), peso para estatura (P/E), porcentagem do peso corporal ideal (PCI%) e índice de massa corporal (IMC).^{14,15} O grau de falência nutricional varia entre os estudos de acordo com os diferentes critérios utilizados para classificar a desnutrição.

Um estudo transversal multicêntrico realizado na Itália envolvendo 892 crianças com FC utilizou 3 parâmetros para avaliação do estado nutricional (E/I, P/E e IMC). Desnutrição foi observada em 25,6% dos pacientes usando quaisquer um dos critérios, variando de 12,2% quando apenas a E/I foi utilizada, a 20,9% usando percentis de IMC, enquanto P/E identificou 12,9% de desnutridos nos abaixo de 2 anos, com a maior taxa de prevalência da desnutrição nos adolescentes.¹⁶ Lai et al.(2008) mostraram também maior frequência de desnutrição entre os adolescentes, assim como no primeiro ano de vida, com 56,8% dos avaliados apresentando estado nutricional abaixo do adequado (IMC < percentil 50), comparado com 54,4% do estudo italiano.^{16,17} No Brasil, um estudo em Campinas (SP) identificou 69,9% e 56,6% das crianças com FC com peso e estatura abaixo do percentil 10, respectivamente.¹⁸ Em Porto Alegre (RS), Scatolin et al.(2012) mostraram uma taxa de 74,1% de pacientes com FC eutróficos e 25,9% de desnutridos ou em risco nutricional.¹⁹

Não há consenso sobre o critério de definição de falência do crescimento na FC e a velocidade de crescimento ainda não foi bem documentada nesta doença.²⁰ Durante os primeiros anos de vida, o crescimento e o ganho ponderal inadequados são preditores clínicos mais sensíveis de falência de crescimento quando comparados às medidas de velocidade.²¹ O peso e a estatura aos 2 anos de vida são considerados marcos devido à suas implicações clínicas futuras na FC.^{22,23}

Em 2002, o Relatório de Consenso da *Cystic Fibrosis Foundation (CFF)* recomendava o uso combinado dos seguintes parâmetros para a avaliação do estado nutricional: percentil (p) de E/I, PCI%, percentil de IMC entre 2 a 20 anos e percentil de P/E para as crianças abaixo de 2 anos. Os valores recomendados para identificar desnutrição eram: E/I < p5, PCI% < 90%, P/E < p10 e IMC < p10, sendo indicadas as curvas do NCHS/CDC.¹⁴

Os consensos de nutrição europeu e norte-americano recomendavam, na década passada, o PCI% como medida clínica preferida para avaliação do estado nutricional em crianças com FC.^{14,15} Diversos autores questionaram a sensibilidade e

a acurácia do PCI% e demonstraram que este parâmetro subestima a prevalência da desnutrição nos pacientes com FC.²⁴⁻²⁶ De acordo com o PCI%, o peso ideal é o peso correspondente ao mesmo percentil de estatura pela idade de um indivíduo. Por este índice, peso normal é definido como PCI% 90-110% e desnutrição como PCI% < 90% (com 85-89% indicando desnutrição leve, 75-84% moderada e < 75% grave, respectivamente).²⁴

Um estudo transversal realizado na Alemanha com 4577 crianças com FC mostrou que, em todas as idades, a prevalência de desnutrição estimada pelo percentil 15 do IMC (masculino 30,4%; feminino 28,7%) foi significativamente maior que o estimado pelo PCI% < 90% (masculino 20,5%; feminino 22,7%). Esse estudo mostrou também que a prevalência de desnutrição em pacientes com baixa estatura foi maior quando estimada pelo IMC (masculino 39,1%; feminino 35,6%) em relação ao PCI% (masculino 16,7%; feminino 15,4%). Aproximadamente 20% de todos os pacientes estavam abaixo do percentil 5 para E/I ou P/I, com forte correlação entre eles, indicando que a redução desses dois indicadores ocorrem em muitos pacientes com FC. Isso mostra o risco que os índices baseados na proporção do peso pela estatura, como IMC ou PCI% apresentam em falhar ao detectar desnutrição nesses pacientes.²⁶ Outro estudo que analisou as crianças do registro da *CFF* também mostrou que o PCI% subestimou a desnutrição em pacientes com FC quando comparado ao IMC e a diferença aumentou com a idade e quando a estatura do paciente se desviava da mediana. Em crianças com baixa estatura, a prevalência da desnutrição detectada pelo PCI% (7,3%) foi bem menor que a avaliada pelo percentil de IMC (25,7%).²⁵

Crianças com FC que apresentam estatura abaixo da média possuem melhor classificação do estado nutricional quando o PCI% é usado em relação ao percentil de IMC. Em contraste, crianças mais altas do que a média, apresentam estado nutricional pior quando o PCI% é utilizado.²⁵ Portanto, PCI% parece subestimar o grau de desnutrição em crianças com baixa estatura e superestimar nos pacientes altos.²² Além disso, o cálculo do PCI% é extenuante, demorado e impreciso, sendo descritas muitas variações inter e intraindividuais.²⁷

Vários estudos mostram que o IMC parece ser um melhor parâmetro para avaliar a proporção de peso pela altura em maiores de 2 anos^{25,26} e o percentil 15 tem sido demonstrado como melhor ponto de corte para desnutrição, em relação ao percentil 10 proposto previamente o qual foi escolhido arbitrariamente²⁸ e foi associado à função pulmonar subsequente.^{22,29,30} O percentil 15 do IMC como ponto

de corte foi previamente validado pela absorciometria por dupla emissão de raios X (DEXA) e pela média das medições das dobras cutâneas.³¹ Além de mais sensível para detectar desnutrição, o IMC teve maior associação com o parâmetro de função pulmonar VEF₁ (volume expirado forçado no primeiro segundo), fornecendo evidências de que o IMC é uma melhor medida de triagem de falência nutricional, em relação ao PCI%.^{24,25}

Os parâmetros antropométricos atualmente recomendados para avaliação do estado nutricional das crianças com fibrose cística são os percentis de P/I e E/I para lactentes ≤ 2 anos e os percentis de P/I, E/I e IMC para os maiores de 2 anos. O estado nutricional é considerado adequado quando o crescimento é semelhante ao das crianças saudáveis com a mesma idade. Para crianças ≤ 2 anos, o objetivo é alcançar o percentil 50 (ou desvio-padrão 0) de P/I e E/I e para os maiores de 2 anos, a meta é percentil de IMC ≥ 50 (ou desvio-padrão 0), (Tabela 1). Qualquer mudança no percentil de estatura deve ser considerada, pois crianças com baixa estatura podem ter IMC normal.³² O último consenso europeu recomenda o uso de curvas de crescimento para a nacionalidade e etnia de cada paciente. Na indisponibilidade dessas curvas, recomenda-se o uso das curvas de crescimento da OMS^{32,33}

Baixa estatura tem sido reconhecida como um significativo indicador de sobrevivência. Estatura nos primeiros anos de vida está associada com a função pulmonar numa idade mais tardia, mas esse parâmetro tem suas limitações, pois sofre interferência da idade óssea e do potencial genético.³⁴ Um estudo transversal com 169 crianças identificou 11,8% das crianças com E/I abaixo do percentil 5 e mostrou um atraso na idade óssea em 63% dos pacientes, com uma média de 2,7 meses de atraso.¹³ Outros dois estudos transversais com 788 e 4577 crianças, respectivamente, mostrou taxas de 12,2% a 19,2% de E/I abaixo do percentil 5.^{17,26}

A FC está relacionada ao atraso na maturação esquelética, principalmente na adolescência.³⁵ Woestenenk et al.(2011) ressaltam a importância de considerar a maturação esquelética e a contribuição genética para avaliação do estado nutricional de crianças com fibrose cística. Os índices que avaliam a proporção do peso pela estatura, como o IMC, se não usarem estatura ajustada podem subestimar o grau de desnutrição do paciente, pois crianças com baixa estatura e peso normal, podem apresentar valores normais desses índices.²⁶

Um único parâmetro para avaliação do estado nutricional em crianças com FC pode alterar a prevalência da desnutrição, portanto, nenhum índice deve ser usado

isoladamente.¹⁶ Da mesma forma, como os índices que avaliam peso pela altura podem subestimar a desnutrição, o IMC não deve ser usado isoladamente, mas em combinação com o percentil de E/I e outros parâmetros clínicos e bioquímicos.^{15,16,17,24}

Puberdade

O desenvolvimento puberal está frequentemente atrasado em pacientes com FC, o que está mais relacionado à falência do crescimento e ao baixo estado nutricional, do que a desordens endocrinológicas primárias. A puberdade atrasada deve ser considerada um marcador de desnutrição nesses pacientes.¹⁵ Alguns aspectos do crescimento durante a puberdade permanecem controversos.³⁶ O pico do estirão do crescimento parece ser alterado em ambos os sexos e um atraso no crescimento nunca é recuperado, com estatura final menor do que a população de referência, mesmo que mantenha dentro do nível da normalidade.³⁷ Porém, alguns autores tem relatado atraso puberal, mas com estatura final semelhante à da população geral.³⁶

Composição corporal

A composição corporal pode ser avaliada por diferentes métodos, como antropometria, DEXA, bioimpedância elétrica, pletismografia corporal e água duplamente marcada. Essas técnicas avaliam a massa muscular e a gordura corporal ao invés de peso e estatura, mas a maioria não foi validada para o uso na FC e está limitada à área da pesquisa, também devido ao seu custo e complexidade.^{26,32} A massa magra e a composição mineral óssea são indicadores mais sensíveis de deficiência nutricional do que IMC baixo. O último consenso europeu recomenda a avaliação da densidade mineral óssea com DEXA para todas as crianças a partir de 8 a 10 anos de idade, que deve ser repetida a cada 1 a 5 anos, dependendo da idade do paciente, do valor da avaliação anterior e da presença de fatores de risco.²⁶

Um estudo no Rio de Janeiro com 48 crianças mostrou que a alteração da composição corporal, avaliada pela circunferência muscular do braço (CMB) e pela medida da dobra cutânea tricipital (DCT), ocorreu previamente à diminuição do peso e da estatura de crianças e adolescentes com FC.³⁸ Crianças com FC parecem apresentar maior redução da musculatura corporal do que da adiposidade.³⁹

A avaliação do estado nutricional, incluindo a medida das reservas adiposa e muscular através da DCT e da CMB, é um método de fácil execução e baixo custo, os profissionais de saúde devem ser estimulados a utilizá-las durante as visitas de rotina. A associação de medidas antropométricas (IMC com a composição corporal) aumenta a acurácia no diagnóstico nutricional e detecta alterações precoces do estado nutricional, antecipando as intervenções e retardando o declínio da função pulmonar destes pacientes.³⁸ A área muscular e o anel de gordura do braço são valores adicionais calculados a partir da CMB e da DCT e fornecem avaliações mais precisas das reservas musculares e de gordura. Essas quatro medidas podem ser avaliadas de acordo com a idade e o sexo, com os dados de referência de Frisancho.^{15,40}

Função Pulmonar

As infecções bacterianas recorrentes, a destruição causada no trato respiratório e a perda da função pulmonar, aumentam as internações hospitalares e conseqüentemente, reduzem a longevidade dos portadores de FC.³⁸ Peterson et al.(2003) discutiram em seu estudo a relação entre a função pulmonar e o ganho de peso em crianças com fibrose cística, uma vez que na literatura, não há uma definição ou relação clara sobre o ganho de peso e a função pulmonar, mas há relatos de que as crianças com fibrose cística têm mais dificuldade de ganhar e manter o peso e que as afecções pulmonares podem ser resultado dessa dificuldade de manter o peso normal.⁴¹ Eles acompanharam crianças de 6 a 8 anos por dois anos e relacionaram o ganho de peso com valores de VEF₁ e observaram que para cada 1kg de peso ganho no período de dois anos, houve um acréscimo de 32 ml no valor total de VEF₁, sendo esse valor ajustado de acordo com sexo e ganho de altura durante o período de estudo.

Alguns estudos mostram que a função pulmonar é um dos principais indicadores de morbidade e que declínios nos valores de VEF₁ são as principais variáveis indicativas de mortalidade, porém não há relatos sobre fatores que influenciam na preservação da função pulmonar, mas alguns estudos sugerem que o estado nutricional pode interferir diretamente nesse processo.⁴² Uma possível explicação para tal afirmação pode ser relacionada ao desequilíbrio entre síntese e degradação proteica, necessárias para suprir o gasto energético do organismo, em que se observa uma perda desproporcional de massa magra, com atrofia muscular,

principalmente da musculatura respiratória, resultando em uma alteração na composição corporal, levando a desnutrição e diminuição da força pulmonar.^{38,42}

Diante de todas essas alterações decorrentes da progressão da doença, o crescimento de crianças com FC pode sofrer alterações devido à função pulmonar e ao estado nutricional. Uma coorte longitudinal realizada na Suíça acompanhou crianças nascidas no período de 1988 até 2011 e avaliaram o crescimento através da relação de E/I e E/I ajustada pela altura alvo e o estado nutricional através dos valores de P/I e P/E, e correlacionaram com valores predito de %VEF₁ (porcentagem predita de VEF₁) coletados a partir dos 6 anos de idade.²⁶ Em seus resultados, observaram que as crianças que apresentaram um aumento na relação P/I e P/E apresentaram menor declínio no %VEF₁ de 6 a 10 anos, sendo esse declínio de 1,8% a 1,9% para cada unidade de aumento no peso. Não houve nenhuma relação significativa da estatura com %VEF₁.

O consumo alimentar adequado é essencial para que diante de todas essas complicações clínicas, o paciente com FC consiga ter a reserva energética necessária para suprir as demandas do organismo, principalmente quando há exacerbação das disfunções pulmonares ou na presença da insuficiência pancreática. Forte et al.(2012) realizaram um estudo transversal com 69 crianças e adolescentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre para avaliar se os indicadores antropométricos e a ingestão alimentar são preditores da função pulmonar em pacientes com FC.⁴³ As medidas antropométricas do estudo foram peso, estatura, DCT, CMB, percentis IMC e E/I, e a função pulmonar foi avaliada através da capacidade ventilatória por espirometria representada pelo VEF₁. Os resultados demonstraram que, aqueles que possuíam VEF₁ < 80% apresentaram também parâmetros nutricionais baixos, como percentil IMC < 50. O nível de albumina sérica ficou dentro da normalidade, porém com média inferior naqueles pacientes que apresentaram VEF₁ < 80% e, os pacientes cujos valores de composição corporal de CMB e DCT ficaram abaixo do percentil 25, apresentaram significativamente valores de VEF₁ < 80%.

Insuficiência Pancreática na Fibrose Cística

A insuficiência pancreática é uma das principais disfunções que alteram o estado nutricional e a evolução da FC. De acordo com o Relatório Anual do Registro de Pacientes do *Cystic Fibrosis Foundation* de 2011, 87,4% dos indivíduos com FC

realizam alguma forma de terapia de reposição de enzimas pancreáticas (TRE).⁴⁴ Assim como o estado nutricional, o crescimento também é influenciado pela TRE , uma vez que ele é diretamente relacionado com a nutrição e a função pulmonar.

Um estudo realizado por Baker et al. (2005), tentou correlacionar o crescimento com a dosagem da TRE, com a hipótese de que, aqueles que fizessem o uso de alta dosagem de TRE, tinham um maior crescimento do que aqueles com baixa dosagem de TRE, além da melhora de sintomas como dor estomacal, gases e diarreia.¹⁵ De um total de 1215 sujeitos incluídos em um estudo em que 1110 relataram fazer uso diário de TRE, todos com diagnóstico de FC, em 33 locais, divididos em grupos com insuficiência pancreática (IP) e sem insuficiência pancreática (SP). Em seus resultados, observaram que entre os pacientes abaixo de 2 anos de idade (n = 164), 16 eram SP e 4 deles (25%) possuíam razão P/E abaixo do percentil 5, enquanto que, entre os IP, apenas 13 crianças (8,8%) apresentaram esses resultados. Dentre as idades de 3 a 20 anos de idade, não observaram nenhuma diferença estatística na distribuição do percentil de IMC entre SP e IP. E, por fim, nos indivíduos acima de 20 anos (n = 241), observou-se que 41% do grupo SP (41) apresentaram valores de IMC dentro da normalidade, enquanto que 74% do grupo IP (200) estavam nessa faixa. Portanto, os pacientes do grupo IP apresentaram um crescimento adequado e um IMC favorável à condição clínica. Os autores explicam tal resultado devido à prescrição adequada de TRE, o que, por não ter tido nenhuma diferença significativa com o IMC, não comprova a hipótese de que altas dosagens de TRE otimizam o crescimento, mas sim, auxilia no crescimento adequado assim como nos pacientes do grupo SP.¹⁵

O uso da TRE é capaz de alterar todo o percurso da evolução da insuficiência pancreática, auxiliando em um melhor estado clínico de pacientes com FC, porém, sua dosagem deve ser feita com maior cautela, para não causar efeitos adversos, como a colonopatia fibrosante.

Íleo Meconial

O Íleo Meconial (IM) é caracterizado por espessamento e rigidez da parede do intestino, resultando em um distúrbio na passagem e obstrução do trato gastrointestinal, que acomete em torno de 6 a 20% dos recém-nascidos com FC.⁴⁵

A presença de IM em pacientes com FC é capaz de alterar todo o curso da doença, principalmente em aspectos nutricionais e função pulmonar. Munk et al. (2006) avaliaram as complicações clínicas e resultados a longo prazo da nutrição e função pulmonar em crianças com FC com e sem IM.⁴⁶ Nos resultados, observaram que os pacientes com IM, diagnosticados e tratados precocemente, não apresentaram diferenças estatísticas em relação ao estado nutricional, crescimento e função pulmonar e concluíram que os pacientes do estudo com IM, ao receberem o aporte nutricional necessário, mesmo em condições pós-cirúrgicas, mantiveram o crescimento e função pulmonar semelhante aos pacientes sem IM, ressaltando a importância do aporte nutricional adequado, para garantir o consumo de energia suficiente para a recuperação no pós-operatório, sem interferir no crescimento ou desenvolver qualquer alteração na função pulmonar. Em contraste, Li et al. (2004) realizaram uma comparação longitudinal da função pulmonar entre crianças com FC com IM e sem IM, todas diagnosticadas precocemente através da triagem neonatal.⁴⁷ Observaram que a função pulmonar em crianças com IM apresentou valores inferiores, sendo mais evidente entre os 8 aos 10 anos de idade, e o mesmo foi observado quanto ao volume pulmonar, em que os valores de VEF₁, FEF_{25-75%} (fluxo expiratório forçado entre 25 -75% da capacidade vital forçada) e CVF (capacidade vital forçada) foram menores nas crianças com IM, assim como a capacidade pulmonar total (CPT), também mais evidente na idade de 8 a 10 anos.⁴⁷

Em relação ao crescimento, um estudo de Lai et al.(2000) comparou 32 crianças com IM e 50 crianças sem IM. Em seus resultados observou que as crianças sem IM apresentaram um crescimento próximo do normal até os 12 anos de idade, e aquelas com IM apresentaram um comprometimento significativo no crescimento desde o nascimento.⁴⁸

Pode-se perceber que, através dos avanços tecnológicos na prática cirúrgica, do advento de medicamentos mais eficazes e da triagem neonatal para o diagnóstico precoce houve um aumento da sobrevivência de pacientes com FC e IM, porém, os efeitos sobre o curso da doença ainda é um fator preocupante, uma vez que o crescimento, a função pulmonar e estado nutricional são diretamente afetados pela presença do IM, que por sua vez, é capaz de influenciar negativamente o curso da doença, agravando o estado clínico do paciente.

Reposição de GH

A monitoração do crescimento é uma prioridade no manejo clínico no tratamento da FC, uma vez que atraso no crescimento geralmente é associado com complicações da doença. Um segundo potencial causador de atraso no crescimento é a deficiência na liberação do hormônio de crescimento (GH). Ciro et al.(2013) realizaram um seguimento em três grandes centros de FC (dois na Itália e um em Israel) para avaliar a presença e a prevalência de deficiência de liberação do GH entre pacientes com FC.⁴⁹ Em sua coorte de 285 pacientes, 33 apresentaram atraso no crescimento, dentre esses, 15 foram excluídos devido às condições clínicas. Eles realizaram o teste de estimulação de liberação do GH nos 18 pacientes restantes e observaram que 12 apresentaram a deficiência, ou seja, 4,21% dos 285 pacientes apresentaram deficiência na liberação do GH, e justificam que, apesar de terem realizado o teste em apenas 18 pacientes dos 285, a prevalência da deficiência ainda é considerada grande. O atraso no crescimento em pacientes com FC é geralmente associado às complicações, como doença pulmonar, má absorção dentre outras, porém, a partir desses resultados, os autores concluíram que mesmo aqueles pacientes com condições clínicas favoráveis apresentam déficit no crescimento, refletindo até a idade adulta.⁴⁹

O uso da terapia de reposição do GH é o tratamento usado para crianças com a deficiência na liberação deste hormônio e, também, nas crianças que não possuem a deficiência, uma vez que alguns estudos prévios mostram que o uso da terapia aumenta a velocidade de crescimento de crianças com FC, além da melhora da relação P/E.⁵⁰ Outros estudos comprovam que o uso da terapia de reposição do GH também melhora a velocidade no ganho de peso em crianças com FC na fase pré puberal.⁵¹

Hardin et al.(2001) realizaram um estudo controlado randomizado com crianças de 7 a 12 anos, que estavam com peso e estatura < p10 e no estágio I de Tanner e observaram que o grupo que recebeu a terapia de reposição de GH apresentou uma melhora significativa nos percentis de altura e velocidade de crescimento, melhora no percentil de peso pela idade e velocidade de ganho de peso e valores favoráveis de massa magra.⁵⁰ Em relação ao estado clínico dessas crianças, a função pulmonar foi melhor no grupo que recebeu a terapia, com valores de CVF e VEF₁ significativamente maiores.⁵⁰ O uso da terapia de reposição de GH mostrou-se eficaz no sentido de promover crescimento adequado e o ganho de peso em crianças com FC. É necessário que mais estudos sejam realizados para garantir que o uso da

terapia seja capaz de igualar o percentil de crescimento e ganho de peso em crianças saudáveis e crianças com FC.

Peso e sobrepeso

Com o diagnóstico de FC precoce, o início do tratamento tem o objetivo de promover e manter o ganho de peso, para evitar a má nutrição desses pacientes.^{14,52} Portanto, a presença de sobrepeso e obesidade parece ser algo incomum na FC. Em 2015, Hanna et al.(2015) comprovaram o contrário do que se imagina. O estudo tinha por objetivo determinar a prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com FC seguidos em um centro especializado, e analisar os fatores associados ao estado nutricional.⁵²

Um total de 226 crianças, com idades entre 2 a 18 anos, foram avaliadas. Das 35 crianças com sobrepeso, 50% apresentavam insuficiência pancreática e das 18 crianças obesas, 20% apresentaram insuficiência pancreática. Neste estudo, a presença de sobrepeso e obesidade entre pacientes com FC foi alto (23%), mesmo entre aqueles com insuficiência pancreática. Atualmente, sabe-se que os índices de sobrepeso e obesidade na população geral têm aumentado com o passar dos anos devido às mudanças no estilo de vida, alimentação e pouca prática de atividade física, porém, não se sabe qual a influência desse fator na população com FC.⁵³ Uma possível explicação poderia estar relacionada com o diagnóstico precoce através da triagem neonatal, além da correção nutricional agressiva, que podem contribuir para o aparecimento de sobrepeso e obesidade em pacientes com FC.⁵³

Outras considerações

Crianças com FC diagnosticadas precocemente pela triagem neonatal apresentam crescimento e estado nutricional melhores durante o diagnóstico e seguimento.⁵⁴ Hasan et al. (2016) mostraram altos índices de desnutrição num serviço em Bahrain que não dispõe de triagem neonatal. Um atraso do crescimento pôndero-estatural foi detectado em 72% dos pacientes, sendo que 56% apresentavam baixo peso associado à baixa estatura.⁵⁵ Um estudo em Campinas (SP) com 52 crianças, antes da implementação da triagem neonatal, mostrou uma taxa de desnutrição pelo IMC de 40,4% e pela E/I de 38%.⁸

A sobrevida e o crescimento de pacientes com FC melhorou nas últimas décadas devido a uma melhor compreensão da doença, diagnóstico precoce, manejo nutricional adequado, terapia de reposição de enzimas pancreáticas, melhora dos esquemas antibioticoterapêuticos e melhora da terapia pulmonar.^{9,56} Uma dieta com alta densidade energética, com 35-40% de gorduras, suplementos de alta caloria e terapia de reposição enzimática com doses otimizadas é o manejo recomendado⁵⁷ e, se iniciado nos primeiros anos de vida, pode levar à preservação da função pulmonar e ao crescimento normal.⁵⁸ Quando a ingestão por via oral não for adequada para manutenção do crescimento normal, dieta por via enteral pode ser necessária.⁵⁷

Conclusões

A identificação precoce da desnutrição nos pacientes com fibrose cística, principalmente nas faixas etárias de maior risco, e a subsequente terapia nutricional agressiva são essenciais para a promoção do crescimento e do desenvolvimento adequados, para a prevenção da piora da função pulmonar e para a melhora da qualidade de vida e da sobrevida. Os pacientes identificados pela triagem neonatal se beneficiam de intervenções mais precoces, o que minimiza as deficiências nutricionais e melhora os desfechos clínicos.

Um único parâmetro para definir crescimento em crianças com FC pode afetar as estimativas de prevalência da desnutrição e retardar o início do tratamento específico. Portanto, nenhum índice deve ser usado isoladamente na avaliação do estado nutricional dessas crianças, mas sim em conjunto com outros parâmetros clínicos, bioquímicos e com métodos de avaliação da composição corporal.

Agradecimentos

A todos os docentes e pós-graduandos do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da FMRP/USP, que auxiliaram na revisão do presente artigo.

Referências bibliográficas

1. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Furnari ML, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 4: update 2011. *J Cyst Fibros*. 2012;11(6):480-93.
2. Cohen-Cymbberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1463-71.
3. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis*. 2014;46(10):865-74.
4. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(6):676-83.
5. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2007;6(1):57-65.
6. 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 Fibros*. 2008;7(1):15-22.
7. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand*. 1978;67(1):33-7.
8. Hortencio TD, Nogueira RJ, Marson FA, Hessel G, Ribeiro JD, Ribeiro AF. [Factors impacting the growth and nutritional status of cystic fibrosis patients younger than 10 years of age who did not undergo neonatal screening]. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1):3-11.
9. Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better? *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(5):558-64.
10. Koletzko S, Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev*. 2001;65 Suppl:S53-61.
11. Puiman PJ, Francis P, Buntain H, Wainwright C, Masters B, Davies PS. Total body water in children with cystic fibrosis using bioelectrical impedance. *J Cyst Fibros*. 2004;3(4):243-7.
12. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality

- Assessment G. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. *Eur Respir J.* 2008;31(1):29-35.
13. Woestenenk JW, Stellato RK, Terheggen-Lagro SW, van der Ent CK, Houwen RH. The relationship between body growth and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2014;103(2):162-7.
 14. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(3):246-59.
 15. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1(2):51-75.
 16. Lucidi V, Alghisi F, Raia V, Russo B, Valmarana L, Valmarana R, et al. Growth assessment of paediatric patients with CF comparing different auxologic indicators: A multicentre Italian study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(3):335-42.
 17. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(1):161-6.
 18. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. [Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity]. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(5):371-9.
 19. Scattolin I, Ricachinesky C, Agranonik M. Características clínicas e demográficas de pacientes pediátricos com fibrose cística acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no ano de 2009. 2009;56(2):119–24.
 20. Olsen EM. Failure to thrive: still a problem of definition. *Clin Pediatr (Phila).* 2006;45(1):1-6.
 21. Heltshe SL, Borowitz DS, Leung DH, Ramsey B, Mayer-Hamblett N. Early attained weight and length predict growth faltering better than velocity measures in infants with CF. *J Cyst Fibros.* 2014;13(6):723-9.
 22. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on G, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and

- pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):832-9.
23. Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM, Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening G. 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.* 2009;123(2):714-22.
 24. Hirche TO, Hirche H, Jungblut S, Stern M, Wagner TO, Wiedemann B, et al. Statistical limitations of percent ideal body weight as measure for nutritional failure in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009;8(4):238-44.
 25. Zhang Z, Lai HJ. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(4):982-91.
 26. Wiedemann B, Paul KD, Stern M, Wagner TO, Hirche TO, German CG. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(6):759-68.
 27. Poustie VJ, Watling RM, Ashby D, Smyth RL. Reliability of percentage ideal weight for height. *Arch Dis Child.* 2000;83(2):183-4.
 28. Lai HJ. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(6):422-7.
 29. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2003;142(6):624-30.
 30. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2013;162(3):530-5 e1.
 31. Mei Z, Grummer-Strawn LM, Pietrobelli A, Goulding A, Goran MI, Dietz WH. Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(6):978-85.
 32. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557-77.
 33. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. The WHO child growth standards; 2006. Available from: <http://www.who.int/childgrowth/en/>.

34. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc.* 2001;101(4):438-42.
35. Buntain HM, Greer RM, Wong JC, Schluter PJ, Batch J, Lewindon P, et al. Pubertal development and its influences on bone mineral density in Australian children and adolescents with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(7):317-22.
36. Bournez M, Bellis G, Huet F. Growth during puberty in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of a French cohort. *Arch Dis Child.* 2012;97(8):714-20.
37. Arrigo T, Rulli I, Sferlazzas C, De Luca F. Pubertal development in cystic fibrosis: an overview. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16 Suppl 2:267-70.
38. Chaves CR, Britto JA, Oliveira CQ, Gomes MM, Cunha AL. Association between nutritional status measurements and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2009;35(5):409-14.
39. Sands D, Umlawska W, Zielinska A. A cross-sectional study of growth, nutritional status and body proportions in children and adolescents at a medical center specializing in the treatment of cystic fibrosis in Poland. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):155-63.
40. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(11):2540-5.
41. Peterson ML, Jacobs DR, Jr., Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2003;112(3 Pt 1):588-92.
42. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10(6):505-9.
43. Forte GC, Pereira JS, Drehmer M, Simon MI. Anthropometric and dietary intake indicators as predictors of pulmonary function in cystic fibrosis patients. *J Bras Pneumol.* 2012;38(4):470-6.
44. Haupt ME, Kwasny MJ, Schechter MS, McColley SA. Pancreatic enzyme replacement therapy dosing and nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2014;164(5):1110-5 e1.
45. Zybert K, Mierzejewska E, Sands D. Clinical status and somatic development of patients with or without meconium ileus diagnosed through neonatal screening for cystic fibrosis. *Dev Period Med.* 2015;19(1):41-9.

46. Munck A, Gerardin M, Alberti C, Ajzenman C, Lebourgeois M, Aigrain Y, et al. Clinical outcome of cystic fibrosis presenting with or without meconium ileus: a matched cohort study. *J Pediatr Surg.* 2006;41(9):1556-60.
47. Li Z, Lai HJ, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard ML, et al. Longitudinal pulmonary status of cystic fibrosis children with meconium ileus. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(4):277-84.
48. Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, Farrell PM. 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(1 Pt 1):53-61.
49. Ciro D, Padoan R, Blau H, Marostica A, Fuoti M, Volpi S, et al. Growth retardation and reduced growth hormone secretion in cystic fibrosis. Clinical observations from three CF centers. *J Cyst Fibros.* 2013;12(2):165-9.
50. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnell R, Seilheimer DK. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2001;139(5):636-42.
51. Hardin DS. GH improves growth and clinical status in children with cystic fibrosis -- a review of published studies. *Eur J Endocrinol.* 2004;151 Suppl 1:S81-5.
52. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(1):35-41.
53. Kastner-Cole D, Palmer CN, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and obesity in deltaF508 homozygous cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3):402-4.
54. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):450-3.
55. Isa HM, Al-Ali LF, Mohamed AM. Growth assessment and risk factors of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Saudi Med J.* 2016;37(3):293-8.
56. Tluczek A, Laxova A, Grieve A, Heun A, Brown RL, Rock MJ, et al. Long-term follow-up of cystic fibrosis newborn screening: psychosocial functioning of adolescents and young adults. *J Cyst Fibros.* 2014;13(2):227-34.
57. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:151-61.

58. Matel JL, Milla CE. Nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(5):579-86.

Tabela 1 Classificação do estado nutricional em crianças com FC

| | Desnutrição | Risco nutricional | Adequado |
|-------------|-------------|---------------------|-------------|
| ≤ 2 anos | • P/I < p10 | • P/I > p10 e < p50 | • P/I ≥ p50 |
| | • E/I < p10 | • E/I > p10 e < p50 | • E/I ≥ p50 |
| 2 a 18 anos | • IMC < p10 | • IMC > p10 e < p50 | • IMC ≥ p50 |

Abreviações: P/I, peso para idade; E/I, estatura para idade; IMC, índice de massa corporal. Adaptado da referência 32.