



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE NUTRIÇÃO**

Rosa Maria Cunha Alves

**Associação do genótipo e o fenótipo clínico
nutricional de crianças com fibrose cística atendidas
em um centro de referência em Belém, PA.**

BELÉM

2019

Rosa Maria Cunha Alves

**Associação do genótipo e o fenótipo clínico
nutricional de crianças com fibrose cística atendidas
em um centro de referência em Belém, PA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do grau de Bacharel em
Nutrição pela Universidade Federal do Pará.

ORIENTADOR:

Prof. Dr. Luiz Carlos Santana da Silva

BELÉM

2019

Rosa Maria Cunha Alves

**Associação do genótipo e o fenótipo clínico
nutricional de crianças com fibrose cística atendidas
em um centro de referência em Belém, PA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição pela Universidade Federal do Pará.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Luiz Carlos Santana da Silva
Nome do professor orientador
(Origem – Orientador)

Profa. Dra. Alódia Brasil Costa
Nome do Membro 1

Profa. Dra. Eliane Leite Trindade (UEPA)
Nome do Membro 2

Dr. Pedro Eduardo Bonfim Freitas (IEC/UFPA)
Nome do Membro 3

Dedico este trabalho a todos que estão comigo nesta caminhada em especial a minha família e meu orientador.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter chegado ao fim de uma longa batalha e ter conquistado tudo o que quis até agora, por ter dado força e apoio pra vencer, ultrapassar os obstáculos da vida e chegar aos meus objetivos.

A minha mãe Sylvia Kelly, que com todas as suas dificuldades não deixou de me apoiar e me incentivar, desde criança, a estudar e conquistar meus sonhos.

Agradeço ao meu pai Antônio Carlos que ajudou a preparar todos os degraus dessa escada rumo ao diploma.

A minha vó Eunice de Freitas que me deu apoio, carinho e me incentivou a prosseguir nos momentos que eu mais precisava.

Ao meu namorado André Cesar, por sonhar comigo meus sonhos, por me incentivar a enfrentar minhas lutas e sempre estar me apoiando nos momentos difíceis.

Ao meu orientador, professor Dr. Luiz Carlos Santana, pelos conhecimentos e ensinamentos.

Agradeço a médica responsável pelos pacientes, Dra. Valéria Martins, pelo apoio e suporte dado para pesquisa. Pelos ensinamentos valiosos que me ajudou a conhecer mais sobre a doença e suas características.

Aos pacientes que colaboraram e contribuíram para pesquisa.

Obrigada!
Rosa Maria Alves

Quando se luta com demônios deve
acautelar-se para não se tornar um
deles. Quando se olha muito para o
abismo o abismo olha para você.

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Introdução: A Fibrose cística causa defeitos na proteína que regula a condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*), resultando em distúrbios que acarretam elevada concentração de íons cloro no suor. A classificação das mutações de acordo com o mecanismo pelo qual elas comprometem a síntese da *CFTR* está relacionada com as expressões fenotípica

Objetivo: Associar o genótipo encontrado ao fenótipo clínico-nutricional de crianças com fibrose cística atendidas em um centro de referência em Belém. **Metodos:** foi realizado um estudo transversal, com crianças na faixa etária de 2 a 10 anos, acompanhadas pelo ambulatório de fibrose cística do Hospital João de Barros Barreto. Foi realizada avaliação nutricional, através do peso corporal, estatura, prega cutânea tricipital (PCT) e circunferência braço (CB). As informações sobre as mutações, dados lipídicos e clínicos foram coletadas dos prontuários. **Resultados:** foram analisados 21 pacientes, com média de idade de 7,85 anos. A mutação mais frequente foi a classe II, representada por F508del (21/34 alelos), em 61,8% dos pacientes. Na análise P/I e E/I todos foram classificados como adequado, 60% são heterozigotos compostos e 40% são homozigotos, e dos com IMC/I eutróficos, 53,3% são heterozigotos compostos e 46,6% homozigotos. Para os parâmetros %CB e %CMB, a maioria dos pacientes desnutridos pertencem ao grupo de heterozigotos compostos (%). Enquanto que para os parâmetros %PCT e AMBc, a distribuição de desnutrição foi homogênea para ambos genótipos. O HDL-C encontra-se a abaixo do normal em 57,89% dos pacientes, dos quais há igualdade na distribuição de heterozigotos composto e homozigotos. No escore de Shwachman-Kulczycki, constata-se que 52,8% dos pacientes se encontram com o escore excelente (45,45% são heterozigotos compostos e 27,27% são homozigotos). **Conclusão:** A relação genótipo e fenótipo clínico nutricional não se evidenciou significativa, no entanto, é preciso mais estudos devido às limitações dessa pesquisa.

Palavras-chaves: fibrose cística, genótipo, avaliação nutricional, fenótipo.

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis causes defects in the protein that regulates cystic fibrosis transmembrane conductance (CFTR), resulting in disorders that lead to high concentration of chlorine ions in sweat. The classification of mutations according to the mechanism by which they compromise CFTR synthesis is related to phenotypic expressions. Objective: To associate the genotype found with the clinical-nutritional phenotype of children with cystic fibrosis seen at a referral center in Belém. Methods: A cross-sectional study was conducted with children aged 2 to 10 years, accompanied by the cystic fibrosis outpatient clinic of the João de Barros Hospital. Barreto. Nutritional assessment was performed by body weight, height, triceps skinfold (PCT) and arm circumference (CB). Information on mutations, lipids and clinical data was collected from medical records. Results: 21 patients were analyzed, with a mean age of 7.85 years. The most frequent mutation was class II, represented by F508del (21/34 alleles), in 61.8% of patients. In the P / I and E / I analysis, all were classified as adequate, 60% are compound heterozygotes and 40% are homozygous, and of those with eutrophic BMI, 53.3% are compound heterozygotes and 46.6% homozygotes. For the% CB and% CMB parameters, most malnourished patients belong to the compound heterozygous group (%). While for the% PCT and AMBc parameters, the distribution of malnutrition was homogeneous for both genotypes. HDL-C is below normal in 57.89% of patients, with equal distribution of compound and homozygous heterozygotes. The Shwachman-Kulczycki score shows that 52.8% of patients have excellent scores (45.45% are compound heterozygotes and 27.27% are homozygotes). Conclusion: The relationship between genotype and clinical nutritional phenotype was not significant, however, more studies are needed due to the limitations of this research.

Keywords: cystic fibrosis, genotype, nutritional assessment, phenotype.

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AMBc Área muscular do Braço Corrigida

CB Circunferência do Braço

CFTR Condutância transmembrana da fibrose cística

CMB Circunferência Muscular do Braço

CT Colesterol Total

FC Fibrose cística

HDL-C Lipoproteína de Baixa Densidade

HUJBB = Hospital Universitário João de Barros Barreto

IMC Índice de Massa Corporal

IRT Tripsina imunoreativa

LDL-C Lipoproteína de Alta Densidade

TG Triglicerídeo

OMS Organização Mundial de Saúde

PCT Prega Cutânea Tricipital

TABELAS

TABELA 1. DADOS DA AMOSTRA (MÉDIA E DESVIO PADRÃO)	32
TABELA 2. MUTAÇÕES DE <i>CYSTIC FI BROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR</i> (CFTR) E SUAS RESPECTIVAS CLASSES	33
TABELA 3. ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E O GENÓTIPO.	34
TABELA 4. ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DO PERFIL BIOQUÍMICO E O GENÓTIPO.....	36
TABELA 5. ANÁLISE DA CLASSIFICAÇÃO DO ESCORE DE SHWACHMAN-KULCZYCKI E O GENÓTIPO.....	37

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS	8
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
3 MATERIAL E MÉTODOS	15
3.1 TIPO DE ESTUDO	15
3.2 AMOSTRA	15
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	15
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	15
3.5 COLETA DE DADOS	15
3.6. INFORMAÇÕES SOBRE OS GENÓTIPOS	16
3.7 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL	16
3.7.1 EQUIPAMENTOS	16
3.7.2 TÉCNICAS DE AFERIÇÃO	16
3.8 ÍNDICES E MEDIDAS	17
3.8.1 PESO PARA IDADE (P/I)	17
3.8.2 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL PARA IDADE (IMC/I)	17
3.8.3 ESTATURA PARA IDADE (E/I)	17
3.8.4 MEDIDA DA CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO (CB)	18
3.8.5 CIRCUNFERÊNCIA MUSCULAR DO BRAÇO (CMB)	18
3.8.6 ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO CORRIGIDA	18
3.8.7 DOBRAS CUTÂNEAS	18
3.7.9 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	18
3.10 PARÂMETROS CLÍNICOS	19
3.11 ANÁLISE DE DADOS	19
4. ASPECTOS ÉTICOS	19
4.1 RISCOS	19
4.2 BENEFÍCIOS	20
5 ARTIGO CIENTÍFICO	21
TABELAS	32
REFERÊNCIAS	38
ANEXO 1	41
ANEXO 2	42
ANEXO 3	43

ANEXO 4.....	44
ANEXO 5.....	46
ANEXO 6.....	50
ANEXO 7.....	50
APÊNDICE A – FORMULÁRIO.....	54
APENDICE B.....	55
APENDICE C.....	57

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva que acomete o braço longo do cromossomo 7 (locus 7q31). Essa doença é causada defeitos na proteína que regula a condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*) e acomete cerca de 80000 pessoas na Europa e América do norte. Existem mais de 2000 variantes que acometem o gene *CFTR* e a mutação mais recorrente é F508del a qual altera o tráfico e preparo da proteína *CFTR* (WU et al, 2018; CUTTING, 2015). Essas alterações na proteína *CFTR* são classificadas em mutações que resultam em proteínas truncadas ou não funcionais (classe 1); as que ocorrem sem sentido (*mutações stop ou stop premature codon (PTC)*), com deslocamento de quadro, deleções, inserções e mutações que introduzem um PTC (classe 2) na qual é inserida a F508del; as com defeito de regulação no canal de cloro (classe 3), as que reduzem a condutância da proteína (classe 4), e as mutações que resultam em quantidade diminuída de *CFTR* com função normal na membrana epitelial (classe 5) (BOECK et al., 2014). A classe da mutação está intimamente relacionada com o fenótipo do paciente que pode variar de uma manifestação específica à complicações multisistêmicas (ROSA et al., 2018).

Portanto, a FC tem manifestações clínicas diversificadas, mas a maioria dos pacientes tem como principal sintoma o comprometimento das vias aéreas superiores através do desenvolvimento de rinosinusite que pode ser explicado pela obstrução crônica dos poros sinusais em consequência da alteração do muco sinusal, além disso, pode evoluir pra insuficiência respiratória que é a complicação da progressão da própria doença (CASTRO; FIRMIDA, 2011).

No que diz respeito ao diagnóstico, este é realizado na triagem neonatal que avalia o nível de tripsina imunorreativa (IRT) no recém-nascido (PEREIRA-SARAIVA; FITARELLI-KIEHL; SANSEVERINO, 2011). O tratamento é feito por uma equipe multidisciplinar composta por no mínimo pediatras, pneumologistas, fisioterapeutas, nutricionistas, gastroenterologistas, enfermeiros, psicólogos, farmacêuticos, biomédicos e assistentes sociais. Ademais, é importante acompanhar o estado nutricional com enfoque na antropometria, na função pulmonar e gastrointestinal, qualidade e quantidade da alimentação, além de verificação da composição corporal e do perfil bioquímico do paciente (ATHANAZIO et al., 2017).

É comum observar em pacientes com infecções pulmonares crônicas e consequente diminuição da função pulmonar, um aumento do gasto energético, sendo, portanto, a desnutrição um fator recorrente em pacientes com FC e contribui para diminuição da

sobrevida do paciente (PETERSON; JACOBS; MILLA, 2003). A desnutrição pode estar relacionada com a idade, o grau de comprometimento pulmonar e a situação clínica do indivíduo, sendo de extrema importância o acompanhamento nutricional (BARNI ET AL., 2017). Portanto, o objetivo da terapêutica nutricional é manter ou atingir o peso ideal para altura de acordo com a idade do indivíduo. Além disso, avaliar a ingestão de vitaminas e minerais para, se preciso, suplementar os nutrientes necessários. O nutricionista também tem que regular a ingestão energética, porque dependendo das características do paciente ele pode oferecer dietas hipercalóricas e hiperlipídicas. Por fim, abordar um tratamento que diminua a má absorção, a má digestão, e as consequências geradas por elas (ROSA et al., 2008).

Neste sentido, é importante frisar a relevância da atuação precoce do nutricionista com foco, principalmente, nas crianças em idade pré-escolar, pois é uma fase do desenvolvimento a qual apresentam seletividade em relação a alimentação. Portanto é provável que os pais enfrentem dificuldades para prover aporte nutricional adequado para o crescimento dos filhos (NERI; BERGAMASHI; SILVA FILHO, 2017). Além disso, devido à má nutrição o desenvolvimento da puberdade é frequentemente atrasado em pacientes com FC (SULIVAN; LUSMAN, 2016).

Considerando que diferentes mutações na FC estão associadas a diferentes sintomas, que o genótipo pode prever o fenótipo clínico de acordo com o paciente (LUSMAN; SULLIVAN 2016), e que o quadro clínico nutricional varia de acordo com a gravidade da mutação no gene CFTR (SZWED et al., 2017), apesar de outros fatores influenciarem o fenótipo, entender o genótipo e associar com a condição clínica nutricional é importante na terapêutica do tratamento.

2 OBJETIVOS

Investigar a associação de genótipo encontrado com o fenótipo clínico-nutricional de crianças com fibrose cística atendidas em um centro de referência em Belém.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o estado nutricional através da coleta de dados antropométricos.

Identificar as mutações do gene *CFTR* dos pacientes nos prontuários clínicos.

Descrever o perfil lipídico.

Identificar o perfil clínico através do escore de Shwachman-Kulczycki.

Associar o genótipo encontrado com o estado nutricional, perfil lipídico e perfil clínico.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal descritivo analítico no período julho a novembro de 2019, em 21 crianças na faixa etária de 2 a 10 anos, que fazem acompanhamento no ambulatório de atendimentos para pacientes portadores de fibrose cística do Hospital João de Barros Barreto em Belém. As crianças somente foram avaliadas após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE C) pelos pais ou responsáveis, e as que são alfabetizadas assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (APÊNDICE B).

3.2 AMOSTRA

Foi realizada amostragem não probabilística por conveniência composta por 21 crianças, de 2 a 10 anos, do sexo masculino e feminino

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Os pacientes devem possuir teste do suor positivo para fibrose cística;
- Ter idade de 2 a 10 anos;
- O responsável ter assinado o TCLE;
- As crianças alfabetizadas assinar o TALE;

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Possuir idade menor que 2 e maior que 10 anos;
- A impossibilidade ou negação do responsável da criança a participação da pesquisa;
- O acompanhante não assinar o TCLE;
- A criança alfabetizada não aceitar assinar o termo de assentimento;
- Apresentar intercorrência clínica que impossibilitou a aplicação de formulário de pesquisa e avaliação nutricional;
- Desistência de participação, mesmo após a assinatura do TCLE.

3.5 COLETA DE DADOS

A coleta foi iniciada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital João de Barros Barreto. Os pacientes e responsáveis foram informados sobre os objetivos do projeto, e aos que se disponibilizarem a participar do estudo, foi necessário assinar o TCLE. Após assinatura do mesmo, foi aplicado o formulário de pesquisa previamente elaborado (APÊNDICE A) com o responsável do paciente, realizada avaliação antropométrica e avaliação clínica. O formulário contém informações sobre a idade, sexo, dados clínicos, dados bioquímicos e nutricionais.

3.6. INFORMAÇÕES SOBRE OS GENÓTIPOS

As informações sobre as mutações foram coletadas a partir dos prontuários, no qual contém a genotipagem do paciente que foi realizada previamente no Laboratório de Genética Mendeliana em Campinas – SP, através do sequenciamento de todos os Éxons codificantes do gene *CFTR* (MATTIJS et al., 2016). Para análise descritiva das mutações do gene *CFTR*, foi realizada a categorização das mutações em classe 1, 2, 3, 4 e 5. Na classe 1 foram enquadradas proteínas com defeito na produção como as mutações sem sentido, inserções e deleções; a classe 2 foi composta por proteínas com defeito no processamento; a classe 3 foi composta por proteínas com defeitos na regulação; na classe 4, proteínas com defeito na condutância; classe 5, quantidade de proteínas funcionais reduzidas; não classificado, que são todas as outras mutações (BOECK et al., 2014) (ANEXO 1). Para análise estatística, os genótipos foram divididos em homocigotos e heterocigotos compostos. Em 4 pacientes não foram encontradas mutações no gene *CFTR* pelo método de análise molecular utilizado.

3.7 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Em relação a avaliação nutricional, foram aferidas as seguintes variáveis antropométricas: peso corporal; estatura; prega cutânea tricipital e circunferência braço (CB). Foram considerados os seguintes índices antropométricos: IMC/Idade, Estatura/idade, Peso/Idade, além da análise da Circunferência do braço (CB), área muscular do braço corrigida (AMBc) e percentual de gordura conforme a prega tricipital (PCT) (ANEXO 2).

3.7.1 EQUIPAMENTOS

O peso foi aferido utilizando-se balança Balmak com capacidade 200 kg. Calibrada previamente para zero. A estatura foi obtida com estadiômetro de extensão de 0 a 2 metros. A prega cutânea tricipital foi aferida do lado direito do corpo com adipômetro científico Langer devidamente calibrado. Para aferição da circunferência do braço foi utilizado fita métrica flexível e inelástica.

3.7.2 TÉCNICAS DE AFERIÇÃO

As crianças retiraram os calçados e adereços, posicionaram-se no centro da base da balança, descalço e com roupas leves. A estatura foi mensurada com o auxílio de um estadiômetro, no qual as crianças foram colocadas em posição ortostática e sem calçados, com o corpo erguido em posição de Frankfurt, ou seja, o corpo com extensão máxima e a cabeça ereta, olhando para o horizonte, com os calcanhares juntos, costas e parte posterior do joelho encostado no antropômetro (SISVAN, 2011; CUPPARI, 2003; DUARTE, 2007).

A circunferência do braço foi verificada com fita métrica flexível e inelástica, com a criança em pé, inicialmente com parte do braço direito levantado de modo a formar um

ângulo de 90° a fim de identificar o ponto médio entre o olécrano e o acrômio, depois o braço foi abaixado para a medição (CUPPARI, 2014).

Os procedimentos utilizados para medição da dobra tricipital foram: indivíduo em pé, braços relaxados e estendidos; do lado direito (HEYWARD e STOLARCZYK, 2000). Em casos excepcionais, quando não foi possível utilizar o braço direito, o procedimento foi realizado no braço esquerdo. Segurou-se a dobra firmemente, entre o polegar e o indicador da mão esquerda, a 1cm acima do local a ser medido; destacou-se a dobra de modo que o tecido muscular não fora atingido; adipômetro foi posicionado perpendicular à dobra; manteve-se a dobra pressionada durante a aferição; fazer a leitura com intervalos de 4 segundos; abriu-se a haste e fechou para evitar descalibrá-lo; a leitura foi feita 3 vezes, sendo que o valor final foi a média das medições. Caso ocorressem valores muito discrepantes, o procedimento era realizado novamente (DUARTE, 2007).

3.8 ÍNDICES E MEDIDAS

3.8.1 PESO PARA IDADE (P/I)

A determinação do índice Peso/Idade foi realizada pelo critério escore Z, conforme o padrão de estudo da OMS, 2007. Os critérios de classificação adotados foram: muito baixo peso para idade (escore $Z < -3$); baixo peso para idade (escore $Z \geq -3$ e < -2); peso adequado para idade (escore $Z \geq -2$ e $< +2$) e peso elevado para idade (escore $Z > +2$) (SISVAN, 2011) (ANEXO 2). Este índice é utilizado na avaliação de crianças de 0 a 10 anos e permite avaliar o estado de saúde da criança.

3.8.2 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL PARA IDADE (IMC/I)

O diagnóstico foi realizado conforme o padrão proposto pela OMS (2006), onde os critérios de classificação foram: magreza acentuada (escore $Z < -3$); magreza (escore $Z \geq -3$ e < -2); eutrofia (escore $Z \geq -2$ e $< +1$); risco de sobrepeso (escore $Z \geq +1$ e $< +2$); sobrepeso (escore $Z > +2$ e $\leq +3$) e obesidade (escore $Z > +3$) (SISVAN, 2011) (ANEXO 2). Esse índice foi obtido através da divisão do peso pela altura ao quadrado e permitiu o diagnóstico de desnutrição aguda, magreza, eutrofia, sobrepeso e obesidade. O IMC necessitou ser analisado com cautela, uma vez que não considera a gordura corporal para indivíduos muito altos ou baixos, nem identifica pessoa com elevada quantidade de massa muscular. É recomendado para a avaliação de crianças e adolescentes.

3.8.3 ESTATURA PARA IDADE (E/I)

Para o diagnóstico foi utilizado o padrão proposto por OMS (2006), onde os critérios de classificação foram: muita baixa estatura para idade (escore $Z < -3$); baixa estatura para idade (escore $Z \geq -3$ e < -2); e estatura adequada para idade (escore $Z \geq -2$); estatura

adequada para idade (SISVAN, 2011) (ANEXO 2). Este índice foi incluído recentemente na Caderneta de Saúde da Criança, explicita o crescimento linear da criança e tem sido considerado um indicador mais fidedigno para aferir a qualidade de vida de uma população.

3.8.4 MEDIDA DA CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO (CB)

Para a avaliação da CB, foi utilizado o percentual de adequação da CB com a seguinte fórmula: $CB (\%) = (CB \text{ obtida (cm)} \times 100) / CB \text{ percentil } 50$. Aqueles indivíduos com percentual de adequação da CB menor que 70% foram classificados como desnutrição grave; entre 70% e 80%, desnutrição moderada; entre 80% e 90%, desnutrição leve; de 90% a 110% eutrofia; de 110% a 120%, sobrepeso e acima de 120% obesidade (BLACKBURN e THORNTON, 1979) (ANEXO 3). A Circunferência do braço representa a soma das áreas constituídas pelos tecidos ósseo, muscular e gorduroso.

3.8.5 CIRCUNFERÊNCIA MUSCULAR DO BRAÇO (CMB)

Para calcular a CMB foi utilizada a fórmula: $CMB \text{ (cm)} = CB \text{ (cm)} - (PCT \text{ (mm)} \times 0,314)$, a qual usa CB e PCT. O resultado obtido foi utilizado para cálculo da adequação de CMB por meio da fórmula: $CMB (\%) = (CMB \text{ obtida (cm)} \times 100) / CMB \text{ percentil } 50$. Os resultados foram interpretados conforme os parâmetros de Blackburn e Thornton (1979) (ANEXO 3).

3.8.6 ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO CORRIGIDA

Foi calculada a área muscular do braço corrigida, utilizando-se a fórmula: $AMBc \text{ (cm}^2) = [(CB \text{ (cm)} - 3,14 \times DCT / 10)^2 / 4 \times 3,14] - 6,5$ para o sexo feminino, e $AMBc \text{ (cm}^2) = [(CB \text{ (cm)} - 3,14 \times DCT / 10)^2 / 4 \times 3,14] - 10$ para o sexo masculino. Os resultados foram analisados conforme os parâmetros de Frisancho (1990) (ANEXO 3).

3.8.7 DOBRAS CUTÂNEAS

Para o diagnóstico do percentual de gordura tricipital foi utilizada a fórmula de adequação da prega tricipital: $\text{Adequação de PCT (\%)} = PCT \text{ obtido (mm)} \times 100 / PCT \text{ percentil } 50$. Os percentis foram estabelecidos conforme Frisancho, 1990. Os critérios de classificação foram de acordo com os adotados por Blackburn e Thornton, 1979: desnutrição Grave (<70%); desnutrição Moderada (70 a 80%); desnutrição Leve (80 a 90%); eutrofia (90 a 110%); sobrepeso (110 a 120%) e obesidade (> 120%) (ANEXO 3).

3.7.9 PARÂMETROS LIPÍDICOS

A classificação dos valores de referência para a determinação do colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (LDL-c), lipoproteína de baixa densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TG) seguiram a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (ANEXO 4) (SBC, 2017).

Todas as informações a respeito dos dados bioquímicos foram coletadas do prontuário do paciente.

3.10 PARÂMETROS CLÍNICOS

A avaliação da gravidade da doença foi realizada de acordo com o escore de Shwachman-Kulczycki, classificado em 4 categorias: atividade geral, exame físico, nutrição, e achados radiológicos (FREIRE; SILVA; ARAÚJO, 2007) (ANEXO 5).

3.11 ANÁLISE DE DADOS

Os dados encontrados foram armazenados no programa Excel versão 2016.

Para a estatística descritiva, as variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação, sendo calculadas as médias (desvio padrão). A estatística analítica compreende os testes de hipóteses do estudo em que foram verificadas as associações entre as variáveis independentes (dados antropométricos, bioquímicos e nutricionais) com a variável dependente (mutações). O teste exato de Fisher foi aplicado nos casos em que uma das células 2 x 2 era menor ou igual a 5. Para as amostras que precisaram compensar valores observados baixos, que tendem a superestimar as diferenças entre valores observados e obtidos, foi utilizado teste G. Para testar a associação entre as variáveis foi utilizado teste do qui-quadrado (χ^2), adotando-se nível de significância alfa de 5%. Os dados foram analisados no programa Biostat versão 5.0 (AYRES et al, 2007).

4. ASPECTOS ÉTICOS

Considerando a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), Ministério da Saúde (MS), que trata das “Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil”, esse projeto de pesquisa foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pará (UFPA)

Após o esclarecimento dos objetivos e da metodologia da pesquisa, o responsável pelo participante por ser menor de idade, de forma voluntária, autorizou sua participação assinando um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pará, sob parecer nº 3.343.454 (ANEXO 5).

4.1 RISCOS

A avaliação nutricional antropométrica pode apresentar incômodo na aferição de medidas, mas tais procedimentos foram realizados por pesquisador devidamente treinado para esta atividade, que se comprometeu em manter o sigilo e a privacidade da identidade dos participantes, sendo tomados todos os cuidados necessários para evitar o desconforto. Dessa forma, os pesquisadores informaram aos responsáveis que estes poderiam desistir de participar da pesquisa e que as informações coletadas são sigilosas. A identidade dos

pacientes foi mantida em sigilo, pois os entrevistados não foram identificados por nome e sim por número de formulário. Foi garantido ao entrevistado a interrupção da pesquisa a qualquer momento sem que houvesse quaisquer prejuízos para o paciente.

4.2 BENEFÍCIOS

Quanto aos benefícios, os resultados da pesquisa contribuíram para **esclarecer qual a relação entre o genótipo com o estado clínico nutricional dos pacientes avaliados**, além de possibilitar o conhecimento científico acerca da população estudada. Ao final da coleta de dados, os participantes receberam seu diagnóstico nutricional, e a equipe responsável pelos pacientes receberam informações sobre as diferentes manifestações clínicas nutricionais associadas com o genótipo, possibilitando um atendimento mais específico.

5 ARTIGO CIENTÍFICO**Associação entre o genótipo e o fenótipo clínico
nutricional de crianças com fibrose cística atendidas em
um centro de referência em Belém, PA.**

Rosa Maria Cunha Alves*, Valéria de Carvalho Martins**, Luiz Carlos Santana
da Silva***

*Acadêmica da Faculdade de Nutrição. Universidade Federal do Pará/UFPA.

**Médica. Doutora em Ciências Médicas. Docente da Universidade do Estado
do Pará/ UEPA

***Biomédico. Doutor em Ciências Biológicas: Bioquímica. Professor Titular do
Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará/UFPA.

Correspondência:

Rosa Maria Cunha Alves

Rua SN 13, Conjunto Sabiá, bairro 40 horas, Nº 05.

67120-370, Ananindeua, Pará, Brasil.

E-mail: rosamariaalves1996@gmail.com

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, mais comum na população caucasiana, com prevalência que difere entre os países. No Brasil, são cerca de 1 pessoa com FC em 7500 nascidos vivos e acomete cerca 1 a cada 1600-14000 nascidos vivos na América Latina, esse índice é pouco significativo quando comparado ao resto do mundo, no entanto essa região possui o subdiagnóstico como desafio. A FC causa defeitos na proteína que regula a condutância transmembrana da fibrose cística (*CFTR*) que é caracterizada por distúrbios que acarretam elevada concentração de íons cloro no suor, problemas no transporte de cloreto e bicarbonato na membrana epitelial, doença pulmonar crônica e insuficiência pancreática^{1,2,3,4}.

Há cerca de 2000 variantes que causam distúrbios na *CFTR*, registradas no banco de dados de mutação da fibrose cística. Essas variantes foram reunidas em 5 classes, as quais são utilizadas para entender a origem do defeito a nível celular. Considerar essa diversidade é relevante no tratamento da FC³.

O diagnóstico considerado padrão “ouro” na FC é o teste do suor, que avalia as concentrações de cloreto e sódio no suor que se encontram elevados nesses pacientes com FC⁵.

A inflamação pulmonar crônica é comum em pacientes com FC, a qual pode levar a insuficiência respiratória e, conseqüentemente, ao óbito. Isso se deve a patogênese dessa doença que está relacionada a alterações na *CFTR* que diminuem o teor de água no fluido mucociliar do trato respiratório, levando a formação de uma mucosa densa. O muco contribui no combate contra patógenos e substâncias estranhas. Como na fibrose cística a *CFTR* se encontra alterada, há elevação do sódio e diminuição do cloreto no muco, além disso ocorre maior concentração de mucina. Essas alterações representam a maior causa de infecção e inflamação das vias aéreas^{6,7}. A insuficiência pancreática causa redução da absorção de gordura pelo organismo, o que, conseqüentemente, compromete o estado nutricional. Portanto, as diretrizes internacionais propõem uma alta ingestão calórica com cerca de 35% de energia da gordura dietética, no entanto essa recomendação pode ocasionar consumo de gordura saturada em grandes proporções⁸.

As crianças são muito afetadas pelas conseqüências da FC, pois além das complicações das doenças pulmonares, elas podem sofrer desnutrição e déficit no crescimento devido a insuficiência pancreática que causa má absorção crônica de gordura, provocando deficiência de nutrientes como as vitaminas lipossolúveis, ácidos graxos e colina. Além disso, há o aumento do gasto energético de repouso que também contribui para um estado nutricional ruim e déficit no crescimento, pois a ingestão calórica pelos pacientes se torna

insuficiente⁹. A falta de apetite é uns dos motivos da ingestão inadequada de calorias em crianças com FC, dentre as causas estão os problemas gastrointestinais que causam vômito e saciedade precoce, além dos problemas respiratórios que diminuem o sentido do olfato e, conseqüentemente, a vontade de comer¹⁰.

A classificação das mutações de acordo com o mecanismo pelo qual elas comprometem a síntese da *CFTR* está intimamente relacionada com as expressões fenotípicas, pois o grau de comprometimento da *CFTR* contribui para um espectro de variação das manifestações clínicas, incluindo as nutricionais. A mutação F508del, por exemplo, favorece a apresentação de quadros clínicos mais graves¹¹. Apesar dos fatores epigenéticos e ambientais influenciarem a expressão gênica, a associação genótipo-fenótipo ajuda a entender o grande espectro de manifestações que pode variar de único para multissistêmico e de leve a grave¹². Portanto, o objetivo desse estudo é associar o genótipo encontrado ao fenótipo clínico-nutricional de crianças com fibrose cística atendidas em um centro de referência em Belém.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal descritivo no período de julho a outubro de 2019, com 21 crianças na faixa etária de 2 a 10 anos, que fazem acompanhamento no ambulatório de atendimentos para pacientes portadores de fibrose cística do Hospital Universitário João de Barros Barreto, pertencente à Universidade Federal do Pará. Foi realizada amostragem não probabilística por conveniência. Os pacientes e responsáveis foram informados sobre os objetivos do projeto, e aos que se disponibilizaram a participar do estudo, foi necessário assinar o TCLE pelos pais ou responsáveis, e as que são alfabetizadas assinar o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Após assinatura do mesmo, foi aplicado o formulário de pesquisa previamente elaborado com os responsáveis pelo paciente. O formulário contém informações sobre a idade, sexo, dados clínicos, dados bioquímicos e nutricionais.

As informações sobre as mutações foram coletadas a partir dos prontuários, no qual contém a genotipagem do paciente que é feita previamente no laboratório de genética Mendelics (Campinas – SP) através do sequenciamento de todos os Éxons codificantes do gene *CFTR*¹³. As mutações do gene *CFTR* foram organizadas e categorizadas em classe 1, 2, 3, 4 e 5¹⁴. Para a análise estatística, os genótipos foram divididos em homozigotos e heterozigotos compostos. Em 4 pacientes não foi possível detectar mutações no gene *CFTR* pelo método utilizado.

Em relação a avaliação nutricional, foram aferidas as seguintes variáveis antropométricas: peso corporal; estatura; prega cutânea tricipital, circunferência braço (CB). A classificação do peso, estatura e índice de massa corporal foram conforme os índices antropométricos: IMC/Idade (IMC/I), Estatura/idade (E/I), Peso/Idade(P/I). O diagnóstico do estado nutricional foi realizado utilizando curvas de crescimento propostos pela organização mundial da saúde (OMS) ¹⁵. A circunferência do braço (CB), área muscular do braço corrigida (AMBc), circunferência muscular do braço (CMB) e percentual de gordura conforme a prega tricipital (PCT) foram classificados conforme os parâmetros de Blackburn e Thornton ¹⁶.

A avaliação da gravidade da doença foi estabelecida de acordo com o escore de Shwachman-Kulczycki classificado em 4 categorias: atividade geral, exame físico, nutrição, e achados radiológicos. A classificação obedece a seguinte pontuação: 86-100 excelente; 71-85 bom; 56-70 médio; 41-55 moderado; ≤ 40 grave¹⁷. A classificação dos valores de referência para a determinação do colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (LDL-c), lipoproteína de baixa densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TG) seguiram a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência¹⁸.

Para a estatística descritiva, as variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação, sendo calculadas as médias e desvio padrão. A estatística analítica compreende os testes de hipóteses do estudo em que foram verificadas as associações entre as variáveis independentes (dados antropométricos, bioquímicos e nutricionais) com a variável dependente (mutações). O teste exato de Fisher foi aplicado nos casos em que uma das células 2 x 2 era menor ou igual a 5. Para as amostras que precisaram compensar valores observados baixos, que tendem a superestimar as diferenças entre valores observados e obtidos, foi utilizado teste G. Para testar a associação entre as variáveis foi utilizado teste do qui- quadrado (χ^2), adotando- se nível de significância alfa de 5%.

RESULTADOS

Foram analisados 21 pacientes com FC acompanhados no centro multidisciplinar com média de idade de 7,85 anos (tabela 1), sendo 9 (43%) meninas e 12 (57%) meninos. Desses pacientes, 81,0% tinham genotipagem realizada. Desta forma, em relação ao genótipo foram considerados um total de 17 indivíduos. Foram identificados 10 heterozigotos compostos e 7 homozigotos recessivos para a mutação F508del (p.Phe508del).

A mutação mais frequente foi a de classe II representada por F508del, abrangendo 61,8% (21/34 alelos) do total de alelos identificados. A tabela 2 contém dados referentes às mutações dos pacientes.

A análise do estado nutricional, constatou que a maioria dos pacientes se encontra em estado nutricional adequado considerando que 80,95% dos pacientes apresentaram peso adequado para idade e 90,47% apresentaram estatura adequada para idade. O parâmetro IMC para idade também se encontra adequado na maioria dos pacientes, sendo a eutrofia observada em 85,71% dos pacientes. Porém, quando se analisa os parâmetros %CB e %CMB, evidencia-se que mais de 50 % dos pacientes se encontra com desnutrição leve ou moderada. Na análise da associação do estado nutricional e o genótipo (homozigotos e heterozigotos compostos), na categoria P/I e E/I classificados como adequado, 60% são heterozigotos compostos e 40% são homozigotos. Em relação ao IMC/I eutrófico, 53,3% são heterozigotos compostos e 46,6% homozigotos. Quando os parâmetros %CB e %CMB são analisados, a maioria dos pacientes com algum grau de desnutrição apresenta o genótipo de heterozigose composta (66,6%; 63,6%, respectivamente). Por outro lado, os parâmetros %PCT e AMBc revelaram distribuição homogênea entre os dois genótipos para FC (tabela 3). Não houve correlação entre os parâmetros analisados e o genótipo.

O perfil lipídico foi analisado em 15 pacientes, uma vez que não continha esses dados no prontuário de 6 pacientes. Constatou-se que a maioria dos pacientes analisados se encontra com CT (80%), LDL(80%) e TG (70,5%) desejáveis. Dos pacientes que apresentaram CT e LDL adequado, a distribuição de homozigotos (50%) e heterozigotos (50%) foi igual. Enquanto a distribuição de TG considerado normal apresentou maioria heterozigose composta (66,6%). No entanto, o HDL se encontra abaixo do normal em 57,89% dos pacientes analisados e, a distribuição do HDL entre os genótipos, foi homogênea (tabela 4).

Na análise do escore de Shwachman-Kulczycki, foi constatado que 52,8% dos pacientes se encontram com o escore excelente, 33,3% com bom e apenas 14,28% com escore considerado médio. Dos pacientes que possuem escore excelente 45,5% são heterozigotos compostos e 27,27% são homozigotos. Os pacientes que apresentaram escores bons se distribuíram homogêneamente entre heterozigotos compostos e homozigotos, enquanto no escore médio, a maioria foi composta por heterozigotos compostos (tabela 5). O grupo (4 indivíduos), no qual não foram encontradas mutações no gene *CFTR*, apresentou escore excelente em 75% dos pacientes com essa característica. Para este parâmetro a correlação também não foi significativa.

Dentre os parâmetros analisados houve tendência na relação TG e genótipo o qual apresentou p-valor próximo de 5%.

DISCUSSÃO

O uso da genética molecular na FC tem melhorado a prática clínica. Ela é essencial para diagnóstico, especialmente quando o paciente apresenta os sintomas, mas não é confirmado FC pelo teste do suor, além de diagnosticar casos atípicos causados por mutações como as de classes IV e a V. A análise genética melhora a compreensão da variabilidade da doença e pode auxiliar na promoção de terapias mais específicas¹⁹.

Na amostra de pacientes com FC, F508del foi a mutação mais frequente, afetando mais de 50% dos indivíduos. Essa mutação de classe 2, ocasiona defeitos no processamento da proteína *CFTR*. As mutações G542X e N1303K, também foram encontradas no grupo de pacientes genotipados. A G542X é uma mutação de classe I, caracterizada por uma alteração que causa ausência da proteína *CFTR*, enquanto que a N1303K é de classe 2. Essas características das mutações também foram encontradas por Rosa et al.¹² que avaliaram as características genéticas de crianças e adolescentes com fibrose cística no Sul do país.

Outras mutações encontradas foram W1282 X e R334W, a primeira de classe 1, e a segunda de classe 4. Estas alterações no gene *CFTR* também foram relatadas no estudo de Abadi et al.²⁰, que analisou a frequência da mutação no gene *CFTR* em pacientes suspeitos de FC em um serviço médico. A classe 4 se caracteriza por defeitos na condutância da proteína.

Este estudo encontrou cerca de 41,2% homozigotos (7/17) para a mutação p.Phe508del e 58,8% heterozigotos compostos (10/17). Coutinho et al.²¹ também evidenciaram resultados semelhantes na distribuição desses genótipos em pacientes com FC.

O estado nutricional da maioria dos pacientes foi adequado nos parâmetros antropométricos P/I, E/I e IMC/I com médias de escores classificados como adequado conforme encontrado por Neri, Bergamaschi e Silva Filho²². Estes autores avaliaram o perfil nutricional de pacientes com FC de acordo com a faixa etária. Estudos anteriores realizados no Brasil, que avaliaram o estado nutricional em pacientes com fibrose cística, mostraram resultados diferentes, indicando um perfil maior de desnutrição entre os pacientes²¹. Possivelmente, o perfil nutricional adequado desses pacientes decorre de fatores como diagnóstico mais precoce, acompanhamento mais rigoroso e melhor acesso a medicamentos e suplementos nutricionais disponibilizados pelo próprio hospital²³.

Apenas as variáveis %CMB e %PCT estão com médias alteradas, enquanto a primeira apresenta média de 87,9, a segunda obteve média de 118. Verifica-se assim uma depleção muscular com aumento de massa gorda, podendo ser considerado neste caso obesidade

sarcopenica²⁴. A obesidade sarcopenica combina os riscos de saúde e pode estar relacionada ao sedentarismo associado às limitações respiratórias das crianças com FC.

No presente estudo, não houve correlação entre os genótipos dos pacientes e o estado nutricional. Estes achados também foram encontrados por Umławska et al.²⁵, que avaliaram o curso clínico da FC associado ao estado nutricional.

Na análise do perfil lipídico foi possível observar que a maioria (80%) dos pacientes se encontravam com o colesterol total, LDL-C e TG abaixo dos valores de referência, porém alguns pacientes (N=3) apresentaram os níveis séricos para esses três parâmetros acima dos valores de referência. Quando se analisa a média foi encontrado uma alteração no perfil de triglicerídeos e o HDL abaixo na maioria dos pacientes, resultado semelhante ao encontrado por Woestenenk et al.⁸, que obtiveram concentrações lipídicas anormais em crianças fibrocísticas com colesterol total, HDL-C e LDL-C apresentando concentrações abaixo das médias de referência e concentrações de TG e razões TG / HDL-C acima das médias de referência.

Não houve associação entre o perfil lipídico e o genótipo dos pacientes. No entanto, houve uma tendência de significância na associação entre TG e genótipo, explicada por 100% dos pacientes com TG alto são homozigotos. Pacientes fibrocísticos com alterações no pâncreas e com terapia enzimática inadequada não toleram bem dietas com gordura, portanto há baixo teor de gorduras no consumo, mas alto teor de carboidratos o que pode ser uma das causas da hipertrigliceridemia associada à FC, pois o consumo excessivo de carboidratos leva o fígado a desviar a via metabólica para produção de TG²⁶. Homozigotos geralmente apresentam maior frequência de alterações pancreáticas²⁷.

Quanto ao escore de Shwachman-Kulczycki, uma ferramenta que permite classificar os pacientes através de uma avaliação clínica-radiológica bastante utilizada em serviços de atendimento a indivíduos com FC²⁸, foi encontrado média de 82,85±13,26 considerado bom¹⁷, diferente do encontrado por Marson et al.¹⁹, que obtiveram 65,85±16,77 considerado médio. Na análise desse estudo, na relação entre o escore e o genótipo, considerando homozigoto, heterozigoto composto para a mutação p.Phe508del e os heterozigotos compostos sem a mutação p.Phe508del, o escore dos pacientes com genótipos determinados foi maior que o grupo sem mutação no gene *CFTR*.

O presente estudo também encontrou resultado diferente do realizado por Lumertz et al.²⁸, que analisou o escore de crianças com fibrose cística diagnosticadas na triagem neonatal (94,40±2,19) e crianças com diagnóstico após suspeita clínica (87,67±8,00), sendo considerada média de escore excelente para os dois grupos.

A associação entre escore e genótipo não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Este achado pode ser verificado também no estudo realizado por Alvarez et al²⁹, que relacionou características clínicas com o genótipo do paciente bem como com a gravidade da doença.

o recrutamento ocorreu em centro de referência para o tratamento de crianças e adolescentes com FC no qual os dados são registrados a partir de um protocolo previamente estabelecido pelo serviço. Em relação às limitações do estudo, observou-se o tamanho amostral e a coleta de parte dos dados em prontuário, pois nem todos os pacientes continham os dados completos.

CONCLUSÃO

Os dados apresentados revelam que o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar contribui para o crescimento adequado dos pacientes com FC, o que pode ser constatado pelos parâmetros antropométricos P/I, E/I e IMC/I, além da devida disponibilidade de medicamentos e suplementos nutricionais os quais são essenciais para bons resultados. A análise permitiu aferir que apesar das mutações em homozigose ser mais grave, o devido acompanhamento dos homozigotos nesse centro multidisciplinar mostrou um estado nutricional adequado na maioria dos pacientes com este genótipo, apesar de alguns desses pacientes terem apresentado alterações lipídicas. Não houve associação entre o genótipo e o fenótipo clínico nutricional. Porém é preciso mais estudos, devido às limitações dessa pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. NUNES LM, et al. *A new insight into CFTR allele frequency in Brazil through next generation sequencing. **Pediatric Pulmonology*** . 2017; 52(10):1300-1305.
2. Silva Filho LV, Castañós C, Ruíz HH. *Cystic fibrosis in Latin America—Improving the awareness. **Journal Of Cystic Fibrosis***. 2016; 15 (6): 791-793.
3. Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. *Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. **Advances In Therapy***. 2018; 36(2):451-461.
4. Cutting GR. *Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. **Nature Reviews Genetics**, Springer Nature*. 2015; 16(1):45-56.
5. Servidoni MF. *Sweat test and cystic fibrosis: overview of test performance at public and private centers in the state of São Paulo, Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia***. 2017; 43(2).121-128.
6. Ma JT, Tang C, Kang L, Voynow JA, Rubin BK. *Cystic Fibrosis Sputum Rheology Correlates With Both Acute and Longitudinal Changes in Lung Function. **Chest**. Elsevier BV*. 2018; 154 (2):370-7.
7. Castellani C, Assael BM. *Cystic fibrosis: a clinical view. **Cellular And Molecular Life Sciences***. Springer Nature. 2016; 74(1):129-140.
8. Woestenenk JW, Casteliins SJ, Van Der Ent CK, Houwen RH. *Dietary intake and lipid profile in children and adolescents with cystic fibrosis. **Journal Of Cystic Fibrosis***. Elsevier BV. 2017; 16 (3): 410-417.
9. Groleau V et al. *Effect of a dietary intervention on growth and energy expenditure in children with cystic fibrosis. **Journal Of Cystic Fibrosis***. Elsevier BV. 2014; 13 (5): 572-578.
10. Lusman S, Sullivan, J. *Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. **Pediatric Clinics Of North America***. Elsevier BV. 2016; 63 (4): 661-678
11. Firmida MC, Marques BL, Costa CH. *Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto***. 2011; 10 (4): 46-58.
12. Rosa KM da et al. *Genetic and phenotypic traits of children and adolescents with cystic fibrosis in Southern Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia***. 2018; 44 (6): 498-504.
13. Matthijs, Gert et al, *Guidelines for diagnostic next generation sequencing. **European Journal of Human Genetics***. 2016. 24, 2-5.

14. Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. *The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis*. Journal Of Cystic Fibrosis, 2014; 13(4):403-9.
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO *Child Growth Standards: Length/ height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development*. WHO (nonserial publication). Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
16. Blackburn GL, Thornton PA. *Nutritional assessment of the hospitalized Patients*. Medical Clinic of North America. 1979; v.63: 1103-15.
17. Freire ID, Silva FAA; Araújo MA. Comparação entre provas de função pulmonar, escore de Shwachman-Kulczycki e escore de Brasfield em pacientes com fibrose cística. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2007; 84 (5): 280-7.
18. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arquivo Brasileiro de Cardiologia. Brasil, 2013.
19. Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro MÂ, Ribeiro AF, Ribeiro JD. *Screening for F508del as a first step in the molecular diagnosis of cystic fibrosis*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2013; 39 (3); 306-316.
20. Abadi B et al. *Cystic Fibrosis Gene Mutation Frequency Among a Group of Suspected Children in King Hussein Medical Center*. **Medical Archives**, 2019; 73 (2): 118-120.
21. Coutinho AAC, Marson FAL, Ribeiro AF, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Mutações no gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* em um centro de referência para a fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2013; 39 (5): 555-561.
22. Neri LCL, Bergamaschi, DP, Silav Filha LVRFF. Avaliação do perfil nutricional em pacientes portadores de fibrose cística de acordo com a faixa etária. Revista Paulista de Pediatria. 2017; 35(4):1-7.
23. Adde FV, Rodrigues JC, Cardoso AL. *Nutritional follow-up of cystic fibrosis patients: the role of nutrition education*. J Pediatr. 2004; 80: 475-82.
24. Rezende IFB, Conceição-Machado MEP, Souza VS, Santos EMD, Silva LR. *Sarcopenia in children and adolescents with chronic liver disease*. **Jornal de Pediatria**, [s.l.], p.1-3, abr. 2019.
25. Umlawka W, Krzyżanowska M, zieleńska A, Sands D. *Effect of Selected Factors Associated with the Clinical Course of the Disease on Nutritional Status in Children with Cystic Fibrosis*. **Adv Clin Exp Med**. 2014; 23 (5): 775-783.
26. Alves CAD, Lima DS. Dislipidemia relacionada à fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 2008. 34(10): 829-837.

27. Firmida MC, Marques BL, Costa CH. Fisiopatologia e manifestações clínicas da fibrose cística. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**.2011; 10 (4): 46-58.
28. Lumertz MS, Moura A, Pinto LA, Camargos PAN, Marostica PJC.Comparação entre a evolução de pré-escolares com fibrose cística identificados por triagem neonatal ou por sintomatologia clínica. **Scientia Medica**. 2018; 28 (2): 1-6.
29. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CA, Ribeiro JD. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. **Jornal de Pediatria**. 2004; 80 (5): 371-9

TABELAS

TABELA 1. DADOS DA AMOSTRA (MÉDIA E DESVIO PADRÃO) DE 21 PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE 2 A 10 ANOS DO HUIBB – BELÉM, 2019.

Categoria	Média ±desvio padrão
Idade	7,85±3,03
Zscore P/I	0,09±0,94
Zscore E/I	-0,14±0,9
Zscore IMC/I	0,04±0,8
%CB	92,19±12,68
%CMB	87,9±9,38
%PCT	118±46,56
AMBc	60,23±31,91
CT (mg/dl)	135,26±36,8
LDL (mg/dl)	82,31±36,64
HDL (mg/dl)	40,52±9,31
TG (mg/dl)	82,64±31,26
Escore de Shwachman-Kulczycki	82,85±13,26

Fonte: protocolo de pesquisa

P/I: peso para idade; E/I: estatura para idade; IMC/I: Índice de Massa Corporal para idade; CB: circunferência do braço; CMB: Circunferência Muscular do Braço; PCT: Prega Cutânea Tricipital; AMBc: Área Muscular do Braço Corrigida; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de alta densidade; HDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos.

TABELA 2. MUTAÇÕES NO GENE *CFTR* E SUAS RESPECTIVAS CLASSE EM. PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE 2 A 10 ANOS DO HUIBB – BELÉM, 2019.

Paciente (n)	Alelo 1	Classe	Alelo 2	Classe
7	F508del	II	F508del	II
1	S4X	I	F508del	II
1	N1303K	II	G542X	I
1	F508del	II	Intrônica, 1pb do éxon	Não classificado
1	Intrônica, 26 pb do éxon	Não classificado	F508del	II
2	Intrônica, 1pb do éxon	Não classificado	F508del	II
1	G542X	I	F508del	II
1	R334W	IV	W1282 X	I
1	Q372R fs*16	I	F508del	II
1	Deleção do éxon 2	I	F508del	II
4	*		*	

Fonte: protocolo de pesquisa

*Ausência de variantes patogênicas nos genes analisados

TABELA 3. PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS (CIRCUNFERÊNCIA MUSCULAR DO BRAÇO, PREGA CUTÂNEA TRICIPITAL, CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO, ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO CORRIGIDA) E O GENÓTIPO DOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE 2 A 10 ANOS DO HUIBB – BELÉM, 2019.

<i>Categorias</i>	<i>N(%)</i>	<i>Heterozigoto composto (%)</i>	<i>Homozigoto%</i>	<i>p valor</i>
P/I				
Baixo peso para idade	2(11,76%)	1(50%)	1(50%)	p>0,05
Peso adequado para idade	15(88,23%)	9(60%)	6(40%)	
E/I				
Baixa estatura para idade	2(11,76%)	1(50%)	1(50%)	p>0,05
Estatura adequada para idade	15(88,23%)	9(60%)	6(40%)	
IMC/I				
Magreza	1 (5,88%)	1(100%)	0	P>0,05
Eutrofia	15(88,23%)	8(53,33%)	7(46,66%)	
Risco de sobrepeso	1(5,88%)	1(100%)	0	
%CB				
Desnutrição leve/Moderada	9(52,94%)	6(66,66%)	3(33,33%)	p>0,05
Eutrofia	8(47,05%)	4(50%)	4(50%)	

%CMB				
Desnutrição	11(64,70%)	7(63,63%)	4(36,36%)	
Leve/moderada				p>0,05
Eutrofia	6(35,29%)	3(50%)	3(50%)	
AMBc				
Normal	13(76,47%)	8(61,53%)	5(38,46%)	p>0,05
Desnutrição	4(23,52%)	2(50%)	2(50%)	
Leve/Moderada				
%PCT				
Desnutrição	6(35,29%)	3(50%)	3(50%)	
Grave/Leve				
Eutrofia	7(41,17%)	4(57,14%)	3(42,85)	p>0,05
Sobrepeso	1(5,88%)	0	1(100%)	*
obesidade	3(17,64%)	3 (100%)	0	

Fonte: protocolo de pesquisa

P/I: escore Z do índice de peso para idade; E/I: índice de estatura para idade; IMC/I: do índice de massa corporal para idade; P/I: peso para idade; E/I: estatura para idade; IMC/I: Índice de Massa Corporal para idade; CB: circunferência do braço; CMB: Circunferência Muscular do Braço; PCT: Prega Cutânea Tricipital; AMBc: Área Muscular do Braço Corrigida; Qui-quarado: teste exato de Fisher, comparação estado nutricional e genótipo não significativa sendo $P>0,05$ em todas as categorias.* Qui-quadrado: teste de G, na comparações estado nutricional e genótipo não significativa sendo $P>0,05$ em todas as categorias.

TABELA 4. ANÁLISE DA CLASSIFICAÇÃO PERFIL BIOQUÍMICO ASSOCIADO AO GENÓTIPO DOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE 2 A 10 ANOS DO HUIBB – BELÉM, 2019.

<i>categoria</i>	<i>N (%)</i>	<i>Heterozigoto Composto (%)</i>	<i>Homozigoto (%)</i>	<i>p-valor</i>
Colesterol total				
Normal	12 (80%)	6 (50%)	6 (50%)	p>0,05
Elevado	3 (20%)	2 (66,6%)	1(33,3%)	
LDL				
Normal	12 (80%)	6 (50%)	6 (50%)	p>0,05
Alto	3 (20%)	2 (66,6%)	1(33,3%)	
HDL				
Normal	5 (33,3%)	3 (60%)	2(40%)	p>0,05
Baixo	10 (66,6%)	5(50%)	5(50%)	
Triglicerídeos				
Normal	12 (70,5%)	8 (66,6%)	4(33,3%)	p=0,07*
Alto	3(17,64%)	0	3(100%)	

Fonte: protocolo de pesquisa

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de alta densidade; HDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos. Qui-quarado: teste exato de Fisher, comparação do perfil lipídico e genótipo não significativa sendo $P>0,05$ em todas as categorias. *Na associação triglicerídeos e genótipo houve tendência.

TABELA 5. ANÁLISE DA CLASSIFICAÇÃO DO ESCORE DE SHWACHMAN-KULCZYCKI ASSOCIADO AO GENÓTIPO DOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA DE 2 A 10 ANOS DO HUIBB – BELÉM, 2019.

<i>Escore</i>	<i>N</i>	<i>Heterozigoto Composto</i>	<i>Homozigoto</i>	<i>p-valor</i>
Excelente	8 (47,05%)	5 (68,5%)	3 (37,5%)	
Bom	6 (35,29%)	3 (50%)	3 (50%)	p>0,05
Médio	3 (17,64%)	2 (66,6%)	1 (33,3%)	

Fonte: protocolo de pesquisa

Qui-quarado: teste exato de Fisher, comparação do escore e o genótipo não significativa sendo $p>0,05$ em todas as categorias.

REFERÊNCIAS

- ATHANAZIO, Rodrigo Abensur et al. 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.
- BLACKBURN, G.L ; THORNTON, P.A. Nutritional assessment of the hospitalized Patients. *Medical Clinic of North America*. V.63, p. 1103-15, 1979.
- BARNI, Gabriela Cristofoli et al. Factors associated with malnutrition in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 43, n. 5, p.337-343, 31 jul. 2017.
- BOECK, K. de et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. **Journal Of Cystic Fibrosis**, [s.l.], v. 13, n. 4, p.403-409, jul. 2014
- BRASIL. Vigilância alimentar e nutricional – Sisvan: orientações básicas para coleta, processamento e análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília. Ministério da Saúde, 2011.
- CASTRO, Marcos César Santos de; FIRMIDA, Mônica de Cássia. O Tratamento na Fibrose Cística e suas Complicações. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto: UERJ**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p.82-107, dez. 2011.
- CUPPARI L. Nutrição clínica no adulto – Guia de medicina ambulatorial e hospitalar (UNIFESP/Escola Paulista de Medicina). 3ed. São Paulo: Manole, 2014.
- CUTTING, Garry R.. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. **Nature Reviews Genetics**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.45-56, 18 nov. 2014. Springer Nature.
- DUARTE, A. C. G. Avaliação Nutricional: Aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Atheneu, 2007.
- FRISANCHO A.R. Anthropometric standards for the assessments of growth and nutritional status. University of Michigan, 1990.
- FREIRE, Ivanice Duarte; SILVA, Fernando Antônio de Abreu e; ARAÚJO, Manuel Ângelo de. Comparação entre provas de função pulmonar, escore de Shwachman-Kulczycki e escore de Brasfield em pacientes com fibrose cística. **J Bras Pneumol**, Porto Alegre, v. 5, n. 84, p.280-287, 30 jul. 2007.
- Matthijs, Gert et al, Guidelines for diagnostic next generation sequencing. *European Journal of Human Genetics*. 2016. 24, 2-5.
- LUSMAN, Sarah; SULLIVAN, Jillian. Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. **Pediatric Clinics Of North America**, [s.l.], v. 63, n. 4, p.661-678, ago. 2016. Elsevier BV.

- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Child Growth Standards: Length/ height-for-age, weight-for-age, weightfor-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. WHO (nonserial publication). Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
- Wu et al. Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. **Advances In Therapy**. 2018; 36(2):451-461.
- NERI, Lenyca de Cassya Lopes; BERGAMASCHI, Denise Pimentel; SILVA FILHO, Luiz Vicente Ribeiro Ferreira da. Avaliação do perfil nutricional em pacientes portadores de fibrose cística de acordo com a faixa etária. **Rev Paul Pediatr.**, São Paulo, v. 35, n. 4, p.1-7, nov. 2017.
- ROSA, Katiana Murieli da et al. Genetic and phenotypic traits of children and adolescents with cystic fibrosis in Southern Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 44, n. 6, p.498-504, dez. 2018. FapUNIFESP (SciELO)
- SZWED, A. et al. Survival of Patients with Cystic Fibrosis Depending on Mutation Type and Nutritional Status. **Advances In Experimental Medicine And Biology**, [s.l.], p.65-72, 2017. Springer International Publishing.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arquivo Brasileiro de Cardiologia. Brasil, 2013.

ANEXOS

ANEXO 1

Lista de mutações por classe de mutação.

CLASSE	TIPO DE DEFEITO	LISTA DE MUTAÇÕES ATRIBUÍDAS A ESTA CLASSE
Classe 1	Defeito na produção da proteína.	Mutações sem sentido Inserções ou deleções 1078delT; 1717-1G→A; 3659delC; 621+1G→T
Classe 2	Defeito no processamento da proteína	G85E, F508del, I507del, R560T, N1303K
Classe 3	Defeito na regulação da proteína	G178R, S549N, S549R, G551D, G551S, G970R, G1244E,S1251N, S1255P, G1349D
Classe 4	Defeito na condutância da proteína	R117H, R334W, R347P
Classe 5	Quantidade reduzida de proteínas funcionais	2789+5G→A, 3849+10KbC→T, A455E
Não classificado		Outras mutações, inclusive as desconhecidas.

Fonte: (BOECK et al., 2014), adaptada ao português.

ANEXO 2

Quadro 1 – Classificação do estado nutricional de crianças de 0 a 10 anos para cada índice antropométrico, segundo recomendações do SISVAN.

Valores críticos		Crianças de 0 a 5 anos incompletos				Crianças de 5 a 10 anos incompletos		
		Peso para idade	Peso para estatura	IMC para idade	Estatura para idade	Peso para idade	IMC para idade	Estatura para idade
< Percentil 0,1	< escore Z -3	Muito baixo peso para idade	Magreza acentuada	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para idade	Muito baixo peso para idade	Magreza acentuada	Muito baixa estatura para idade
≥ Percentil 0,1 e < Percentil 3	≥ escore Z -3 e < escore Z -2	Baixo peso para idade	Magreza	Magreza	Baixa estatura para idade	Baixo peso para idade	Magreza	Baixa estatura para idade
≥ Percentil 3 e < Percentil 15	≥ escore Z -2 e < escore Z -1	Peso adequado para idade	Eutrofia	Eutrofia	Estatura adequada para idade	Peso adequado para idade	Eutrofia	Estatura adequada para idade
≥ Percentil 15 e < Percentil 85	≥ escore Z -1 e ≤ escore Z +1		Risco de sobrepeso	Risco de sobrepeso			Risco de sobrepeso	
> Percentil 85 e < Percentil 97	> escore Z +1 e < escore Z +2	Peso elevado para idade	Sobrepeso	Sobrepeso		Peso elevado para idade	Obesidade	
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	> escore Z +2 e ≤ escore Z +3		Obesidade	Obesidade			Obesidade grave	
> Percentil 99,9	> escore Z +3							

Fonte: Ministério da saúde. Secretaria de atenção a saúde. Protocolo do sistema de vigilância alimentar e nutricional. SISVAN na assistência a saúde, 2008.

ANEXO 3

1- Classificação de CB

1 Classificação do estado nutricional segundo ACB%

ACB %	Estado nutricional
< 70	Desnutrição grave
70 80	Desnutrição moderada
80 90	Desnutrição leve
90 110	Eutrofia
110 120	Sobrepeso
> 120	Obeso

Fonte: Blackburn; Thornton, 1979.

2-classificação de circunferência muscular do braço.**2.1 Classificação do estado nutricional segundo ACMB%.**

A.CMB %	Estado nutricional
< 70	Desnutrição grave
70 < 80	Desnutrição moderada
80 < 90	Desnutrição leve
90 < 110	Eutrofia
110 – 120	Sobrepeso
>120	Excesso de peso

Fonte: Blackburn e Thornton (1979)

3- Classificação de AMBc

3.1 classificação do estado nutricional de AMBc

AMBc	Normal	Desnutrição Leve /Moderada	Desnutrição Grave
Percentil	> Percentil 15	Entre Percentil 5 e 15	< Percentil 5

Fonte: Frisancho, 1990.

4- Classificação de adequação de PCT

	Desnutrição Grave	Desnutrição Moderada	Desnutrição Leve	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade
PCT	< 70%	70 a 80%	80 a 90%	90 a 110%	110 a 120%	> 120%

Fonte: Blackburn e Thornton, 1979

ANEXO 4

1-Valores de referência lipídica propostos para a faixa etária de 0 a 19 anos.

Lipídeos	Com jejum	Sem jejum
CT	< 170	< 170
LDL-C	< 110	< 110
HDL-C	>45	>45
TG – 0 a 9 anos	< 75	< 85
TG- 10 a 19 anos	< 90	< 100

Fonte: SBC (2017).

ANEXO 5

Classificação do escore de Shwachman-Kulezyki.

Tabela 1 - Escore de Shwachman-Kulezyki.

Graduação	Pontos	Atividade geral	Exame físico	Nutrição	Achados radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra. Brinca, joga bola. Vai à escola regularmente, etc.	Normal. Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus.	Campos pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Imitabilidade e cansaço no fim do dia. Boa frequência na escola.	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema.	Peso e altura entre percentis 15-20. Fezes discretamente alteradas.	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baqueteamento de dedos.	Peso e altura acima do 3º percentil. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade. Aumento da trama vasobrônquica.
Moderado (41-55)	10	Dispneia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.	Tosse frequente e produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades do tórax. Baqueteamento 2 a 3+.	Peso e altura abaixo do 3º percentil. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquiectasia.
Grave (≤40)	5 5	Ortopnéia. Confinado ao leito.	Tosse intensa. Períodos de taquipnéia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direita. Baqueteamento 3 a 4+.	Desnutrição intensa. Distensão abdominal. Prolapso retal.	Extensas alterações. Fenômenos obstrutivos. Infecção, atelectasia, bronquiectasia.

FC: frequência cardíaca; e FR: frequência respiratória.

Fonte: Freire; Silva; Araújo, 2007

ANEXO 6

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação do Genótipo e o Fenótipo Clínico-Nutricional de Crianças com Fibrose Cística

Pesquisador: Luiz Carlos Santana da Silva

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 2

CAAE: 11514519.9.0000.0018

Instituição Proponente: Universidade Federal do Pará

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.343.454

Apresentação do Projeto:

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva que acomete o braço longo do cromossomo 7 (locus 7q31). Essa doença causa defeitos na proteína que regula a condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Essas alterações na proteína CFTR são classificadas em mutações da classe 1,2,3,4,5. A classe da mutação está intimamente relacionada com o fenótipo do paciente que pode variar de uma manifestação específica à complicações multisistêmicas. Considerando isso, o objetivo desse estudo é associar o genótipo encontrado ao fenótipo clínico-nutricional de crianças com fibrose cística atendidas em um centro de referência em Belém. Será realizada amostragem não probabilística por conveniência composta por cerca de 60 crianças, de 2 a 10 anos, do sexo masculino e feminino. Será aplicado o formulário de pesquisa previamente elaborado, será realizada avaliação antropométrica e avaliação clínica. O formulário conterá informações sobre a idade, sexo, dados socioeconômicos, dados clínicos, dados bioquímicos e nutricionais. As informações sobre as mutações serão coletadas dos prontuários, as quais serão organizadas e categorizadas em classe 1, 2, 3, 4 e 5. Em relação a avaliação nutricional, serão aferidas as seguintes variáveis antropométricas: peso corporal; estatura; prega cutânea triptal e circunferência braço (CB). E os índices antropométricos: IMC/Idade, Estatura/idade, Peso/Idade. Além da análise da Circunferência do braço (CB), área muscular do braço corrigida (AMBc) e

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepccs@ufpa.br

Continuação do Parecer: 3.343.454

percentual de gordura conforme a prega triциptal (PCT).Será analisado a glicemia de jejum, colesterol total, LDL-c, HDL-c e Triglicérideos, assim como também o comprometimento pulmonar através do raio x e volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Investigar a associação de genótipo encontrado com o ferótipo clínico-nutricional de crianças com fibrose cística atendidas em um centro de referência em Belém. Objetivo Secundário: Avaliar o estado nutricional através da coleta de dados antropométricos.identificar as mutações do gene CFTR do paciente.Identificar qual o perfil lipídico.Identificar qual o perfil glicêmico.identificar o perfil clínico pulmonar e digestivo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A avaliação nutricional antropométrica pode apresentar incômodo na aferição de medidas, mas tais procedimentos serão realizados por pesquisador devidamente treinado para esta atividade, que se compromete em manter o sigilo e a privacidade da identidade dos participantes, sendo tomados todos os cuidados necessários para evitar o desconforto. Dessa forma, os pesquisadores informarão aos responsáveis que estes poderão desistir de participar da pesquisa e que as informações coletadas serão sigilosas. A identidade dos pacientes será mantida em sigilo, pois os entrevistados não serão identificados por nome e sim por número de formulário. A participação do entrevistado poderá ser interrompida a qualquer momento sem que haja prejuízos para o paciente. Benefícios: Quanto aos benefícios, os resultados da pesquisa contribuirão para esclarecer qual a relação entre o genótipo com o estado clínico nutricional dos pacientes avaliados, além de possibilitar o conhecimento científico acerca da população estudada. Ao final da coleta de dados, os participantes receberão seu diagnóstico nutricional, e a equipe responsável pelos pacientes receberão informações sobre as diferentes manifestações clínicas nutricionais associadas com o genótipo, possibilitando um atendimento mais específico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo encaminhado dispõe de metodologia e critérios definidos conforme resolução 466/12 do CNS/MS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentados, nesta versão, contemplam os sugeridos pelo sistema CEP/CONEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto somos pela aprovação do protocolo. Este é nosso parecer, SMJ.

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá CEP: 66.075-110
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (01)3201-7735 Fax: (01)3201-8028 E-mail: cepocs@ufpa.br

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 3.343.454

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PRCJETO_1313916.pdf	03/05/2019 14:08:35		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_compromisso_livre_esclarecido.pdf	01/05/2019 20:44:20	Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito
Outros	carta_de_encaminhamento.pdf	07/04/2019 13:35:00	Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito
Outros	declaracao_de_onus_financeiro.pdf	07/04/2019 13:33:18	Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_de_consentimento_coparticipante.pdf	07/04/2019 13:31:52	Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_de_consentimento_proponente.pdf	07/04/2019 13:31:38	Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito
Outros	termo_aceite_coorientador.pdf	07/04/2019 13:30:26	Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito
Outros	termo_de_aceite_do_orientador.pdf	07/04/2019 13:19:48	Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	tcc_fc.pdf	07/04/2019 13:18:22	Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores Orçamento	pesquisado_r.pdf orcamento.pdf	07/04/2019 13:08:13 07/04/2019 13:07:56	Luiz Carlos Santana da Silva Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	06/04/2019 20:27:14	Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	05/04/2019 18:50:02	Luiz Carlos Santana da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário da Guamá CEP: 66.075-110
UF: PA Município: BELEM
Telefone: (91)3201-7735 Fax: (91)3201-6028 E-mail: cepccs@ufpa.br

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



Continuação do Parecer: 3.343.454

BELEM, 23 de Maio de 2019

Assinado por:
Wallace Raimundo Araujo dos Santos
(Coordenador(a))

ANEXO 7

REGRAS DA REVISTA O MUNDO SAÚDE

Instrução aos autores

Custo de publicação

- No ato da submissão é requerido um depósito de R\$ 50,00 (cinquenta reais) **não reembolsáveis**.
- Para publicação o custo é de R\$ 50,00 (cinquenta reais) por página final editorada.

Serão aceitos apenas:

- Artigos originais. Deve conter: introdução (apresentação de justificativa, objetivos e referenciais teóricos), metodologia (casuística e procedimentos), resultados, discussão e conclusão.

A Revista O Mundo da Saúde não aceita: Artigo de Revisão; Relato de Experiência; Estudo de Caso; Comunicação.

Informações Complementares

- Artigo — deve ter até 30.000 caracteres com espaços, excluindo resumo, tabelas, gráficos, ilustrações e referências.
- Referências — devem limitar-se a 40 (quarenta), salvaguardadas as devidas exceções.
- A partir de abril de 2017 **são aceitos apenas 07 autores por artigo**.

Preparo dos manuscritos

As normas para a apresentação de manuscritos para a revista O Mundo da Saúde, estão descritas em nossa Política Editorial (disponível no item apresentação) e baseiam-se no documento '*Requisitos de uniformidade para manuscritos submetidos a periódicos biomédicos e declarações suplementares do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos*'.

Os artigos assinados são de inteira responsabilidade de seus autores.

Características técnicas:

Formato

- Texto gravado em extensão doc ou docx, em fonte times new roman, corpo 12, espaçamento 1,5 e folha tamanho A4, com todas as margens de 2,0 cm.

Idioma

- Serão aceitos textos redigidos nos idiomas português, inglês e espanhol.

Tópicos do manuscrito

- Os tópicos a compor o manuscrito devem ser apresentados cada um deles em página própria, obedecendo à seguinte sequência: página de identificação, resumo e descritores, texto, tabelas, gráficos e quadros, agradecimentos, referências.

Folha de rosto

Primeira página do artigo com os dados dos autores:

- a) título do artigo – Em caixa baixa, completo, incorporando, se necessário, título complementar ou subtítulo, e conciso. Limite de 95 caracteres incluindo espaços.
- b) nome de cada autor por extenso, sem abreviações. A partir de abril de 2017 é aceito apenas 07 autores por artigo.
- c) vínculo institucional, incluindo o departamento/setor, cidade, estado e país.
- d) endereço para correspondência e endereço eletrônico do autor responsável pelo manuscrito.
- e) no caso de o pesquisador ter recebido auxílio, mencionar o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.
- f) no caso de o manuscrito resultar de tese, indicar o nome do autor, título, ano e instituição onde foi apresentada.

Conflitos de Interesse

Todos os participantes no processo de publicação e avaliação por pares devem revelar as relações que possam ser consideradas potenciais conflitos de interesses. Os conflitos de interesse existem quando um autor (ou sua instituição), o parecerista ou editor tem vínculos de ordem financeira ou pessoal que influencia impropriamente suas ações.

Resumos e palavras-chave

Resumo — estruturado em português e inglês (abstract) com no máximo 250 palavras, enunciando introdução, objetivo do estudo ou investigação, metodologia, resultados e

discussão, conclusões mais importantes. Texto escrito sequencialmente sem a menção dos subtítulos. (vide modelo no Anexo A).

Palavras-chave — citação de três a cinco palavras-chave tendo como referência o Vocabulário Controlado em Ciências da Saúde — DeCS da BIREME ou, se em inglês, do Medical Subject Headings (MeSH).

Corpo do texto

Tabelas, gráficos — devem ser incorporados ao manuscrito desde que com as citações de: título, fonte, ano e dados complementares, se houver, e numerados consecutivamente, com algarismos arábicos, segundo a ordem de citação no texto.

Ilustrações — devem estar em alta resolução, com no mínimo 300 dpi.

a) se houver ilustração extraída de outro trabalho, previamente publicado, o autor deve solicitar autorização, por escrito, para sua reprodução.

b) caso sejam utilizadas imagens de pessoas, só serão veiculadas se acompanhadas de permissão por escrito para divulgação.

Abreviaturas e Símbolos — se houver, devem ser incorporados ao manuscrito de forma padronizada, seguidos das respectivas legendas.

Agradecimentos

Ao final do manuscrito, podem ser mencionados os agradecimentos, destacando: as contribuições de profissionais por orientações técnicas e/ou apoio financeiro ou material, especificando a sua natureza. Os citados nos agradecimentos devem autorizar expressamente sua menção. Os autores devem se responsabilizar, mediante assinatura de termo específico, por essa autorização.

Referências

a) cada citação no texto deve ser indicada com um número sobrescrito.

b) as referências devem ser apresentadas segundo as “Orientações para publicação de referências em artigos científicos na área da saúde”, conforme a normalização de Vancouver.

APÊNDICES

APÊNDICE A – FORMULÁRIO

Nome:	
Endereço:	
bairro:	Cidade:
sexo: F () M ()	Data de nascimento: ____ / ____ / ____

Dados genéticos

Mutação do gene CFTR	Defeito	Classe

Dados bioquímicos

Parâmetros	Valor	Classificação
CT		
LDL-C		
HDL-C		
TG		

Dados antropométricos

Parâmetros	Valor	Classificação
Peso atual (kg)		
Altura (m)		
CB (cm)		
CMB		
Prega cutânea tricipital		
IMC (kg/m ²)		
% CB		
% PCT		
% CMB		
AMBc		

Dados clínicos

Escore radiológico de Brasfield	Pontuação
Atividade geral	
Exame físico	
Nutrição	
Achados radiológicos	
TOTAL	



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CINÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE NUTRIÇÃO

APENDICE B

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(BASEADO NAS DIRETRIZES CONTIDAS NA RESOLUÇÃO CNS No466/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa “INVESTIGAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O GENÓTIPO E O FENÓTIPO CLÍNICO NUTRICIONAL DE CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM BELÉM, PA”.

Seus pais emitiram que você participe. Queremos saber o seu estado nutricional, suas características clínicas e genéticas.

Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. A pesquisa será feita no hospital universitário João de Barros Barreto em Belém do Pará, onde vamos identificar o peso, estatura e medidas com utilização de balanças, fitas métricas e adipômetro, esses procedimentos não causam dor.

Além disso, serão coletados exames laboratoriais bioquímicos e o genótipo do prontuário para averiguarmos sua condições clínicas e genéticas.

you can find us by phone: (91)980215463 of the researcher Rosa Maria Cunha Alves or with the research supervisor Dr. Luiz Carlos Santana da Silva, phone: (91)999966137.

But there are good things that can happen, we will show you how your nutritional status is.

Nobody will know that you are participating in the research; we will not tell other people, nor will we tell strangers the information that you give us.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu _____ aceito participar da pesquisa
“INVESTIGAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O GENÓTIPO E O FENÓTIPO CLÍNICO
NUTRICIONAL DE CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA ATENDIDAS EM UM
CENTRO DE REFERÊNCIA EM BELÉM, PA”.

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer.

Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir e que ninguém vai ficar furioso.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Belém, ____ de _____ de _____.

Assinatura do menor

Assinatura do (a) pesquisador(a)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CINÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE NUTRIÇÃO

APENDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) autorizar a participação do seu filho(a), como voluntário, do projeto de pesquisa “INVESTIGAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O GENÓTIPO E O FENÓTIPO CLÍNICO NUTRICIONAL DE CRIANÇAS COM FIBROSE CÍSTICA ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM BELÉM, PA”, de responsabilidade do (a) pesquisador (a) Luiz Carlos Santana da Silva.

Para que o estudo seja realizado, faz-se necessário que o senhor(a) consinta que seu filho(a) participe para preenchimento de um formulário esclarecido por nós, que consistirá na avaliação do estado nutricional, por meio de verificação peso, estatura e medidas com utilização de balanças, fitas métricas e adipômetro, sendo estes procedimentos simples que não causam dor. Além disso, serão coletados dados laboratoriais e genéticos dos prontuários para averiguarmos as condições clínicas dos portadores de Fibrose Cística.

Tais informações serão usadas somente para este estudo, podendo usar os resultados para publicar e/ou apresentar em eventos acadêmicos.

Seu filho (a), ao participar deste estudo, receberá esclarecimentos antes e durante o curso da pesquisa, podendo realizar questionamentos a qualquer momento (a respeito da pesquisa e participação). Durante a execução da pesquisa poderão ocorrer riscos durante a coleta dos dados, poderá haver constrangimento ou desconforto mínimo para a criança ou responsável, pois pesar e medir requer contato físico e isto pode gerar uma situação normal de insegurança nas crianças que serão minimizados com participação de um profissional treinado.

O direito a total liberdade de se recusar a participar dessa pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo algum, será respeitado. Seguido esses mesmos critérios éticos, e para maiores informações, solicito a gentileza que o(a) senhor(a) responda algumas perguntas que se encontram logo abaixo. Em caso de necessidade, você pode também entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa do Campus Universitário do Guamá, situado na Rua Augusto Corrêa nº 01-SI do Instituto de Ciências da Saúde (ICS), 13 - 2º andar, CEP: 66.075-110. Entrar em

contado pelo Telefone: (91)3201-7735 ou pelo fax: (91)3201-8028 e pelo e-mail: cepccs@ufpa.br.

Também poderá entrar em contato com Rosa Maria Cunha Alves, pesquisadora da pesquisa, telefone: (91)980215463, e-mail: rosamariaalves1996@gmail.com, com o pesquisador responsável Dr. Luiz Carlos Santana da Silva, telefone: (91)999966137, e-mail: lcsantana-pa@hotmail.com.

Dessa forma, e na ciência das informações acima:

Eu _____
responsável pelo paciente _____,
autorizo-a a participar deste estudo, sendo a sua participação inteiramente voluntária e que está livre para, em qualquer fase da pesquisa, se recusar a participar da mesma, retirando seu consentimento, sem que haja nenhuma penalização ou prejuízo ao seu cuidado. Assino este termo na presente data.

Assinatura

Data: ____/____/2019