

ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E NÍVEIS DE ALBUMINA ESTÃO ASSOCIADOS A PARÂMETROS DE FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA

Body mass index and albumin levels are associated with pulmonary function parameters in pediatric subjects with cystic fibrosis

Miriam Isabel Souza dos Santos Simon^{a,*} ,
Gabriele Carra Forte Paulo^a , José Cauduro Marostica^a 

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação do Índice de Massa Corporal (IMC) e da albumina com a função pulmonar em pacientes pediátricos com fibrose cística (FC).

Métodos: Estudo transversal com pacientes pediátricos com FC clinicamente estáveis. Foram realizadas avaliação clínica (função pulmonar) e nutricional (IMC e albumina). Análise univariada foi realizada usando correlação linear simples. Análise de regressão foi realizada usando o nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados: Foram incluídos 78 pacientes com FC (média de idade $12,8 \pm 3,8$ anos) com média de albumina de $4,2 \pm 0,4$ mg/dL, volume expiratório forçado em um segundo (VEF₁,%) predito de $80,8 \pm 22,6$ e mediana do percentual de IMC de 51,2 (1,3–97,7). No modelo de regressão múltipla, albumina, idade e percentual de IMC apresentaram associação com a função pulmonar. Indivíduos com IMC abaixo de 25% apresentaram VEF₁,% predito 12,2% menor. Um aumento de 0,1 mg de albumina teve associação com aumento de 2,7% no VEF₁,% predito, e um ano a mais de idade mostrou relação com a redução de 1,2% de VEF₁,% predito.

Conclusão: O percentual de IMC, albumina e idade apresentaram associação independente com o VEF₁,% predito em um hospital terciário de referência.

Palavras-chave: Fibrose cística; Pediatria; Avaliação nutricional; Albuminas; Índice de massa corporal.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association of body mass index (BMI) and albumin with pulmonary function in cystic fibrosis (CF) pediatric subjects.

Methods: This is a cross-sectional study with clinically stable CF's subjects. Clinical (pulmonary function) and nutritional evaluation (body mass index and albumin) were performed. Univariate analysis was performed using simple linear correlations. Regression analysis was performed using an exit level of $p < 0.05$.

Results: Seventy-eight CF's subjects (mean age 12.8 ± 3.8 years) with mean albumin 4.2 ± 0.4 mg/dL, predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV₁%) 80.8 ± 22.6 and BMI median percentile 51.2 (1.3–97.7). In the multiple regression models, albumin, age and BMI percentile were associated with pulmonary function. Subjects with lower than 25 BMI percentile had 12.2% lower FEV₁%. An albumin increase of 0.1 mg was associated with 2.7% increase in predicted FEV₁%, and one year increase in age was associated with reduction in 1.2% of predicted FEV₁%.

Conclusions: BMI percentile, albumin and age were independently associated with predicted FEV₁% in a tertiary referral hospital.

Keywords: Cystic fibrosis; Pediatrics; Nutritional assessment; Albumins; Body mass index.

*Autor correspondente. E-mail: misantos@hcpa.ufrgs.br (M.I.S.S. Simon).

^aUniversidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em 16 de abril de 2018; aprovado em 13 de julho de 2018; disponível on-line em 07 de maio de 2019.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença pulmonar associada a morbidade, sendo que a função pulmonar é o preditor mais importante de sobrevida. O volume expiratório forçado em um segundo (VEF₁%) é considerado a melhor medida geralmente disponível para avaliar o acometimento pulmonar por FC.¹ Vários fatores estão potencialmente associados ao VEF₁%, como estado nutricional, infecção crônica das vias aéreas e estresse oxidativo.²

A associação entre função pulmonar e estado nutricional foi reconhecida há muito tempo. Vários estudos demonstraram que o ganho de peso leva a uma melhora da função pulmonar, enquanto a perda de peso pode acelerar o declínio da função pulmonar.²⁻⁵ Stallings et al.⁶ demonstraram que uma melhor condição de VEF₁%, em cerca de 80% ou mais do previsto, tem associação com Índice de Massa Corporal (IMC) no percentil 50 ou superior. Um estudo anterior demonstrou que o peso por idade \geq percentil 10 para idade estava associado a uma maior taxa de sobrevida aos 18 anos.⁷

A presença de *Pseudomonas aeruginosa* crônica no trato respiratório já foi relatada anteriormente com uma associação com um declínio mais rápido da função pulmonar em indivíduos com FC. Estudos mostraram uma associação significativa da infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* com menor VEF₁%.^{3,8,9} Além disso, essa infecção é bem reconhecida como um preditor de morbidade e mortalidade em crianças com FC.^{10,11}

A fisiopatologia da FC é de aumento do estresse oxidativo relacionado à inflamação, particularmente durante as exacerbações.¹² Os pulmões têm múltiplas camadas de defesa contra o estresse oxidativo persistente, e a albumina é um antioxidante não enzimático de interesse nesta doença. Além disso, é a proteína plasmática multifuncional mais abundante, e sua contribuição é considerada substancial para a capacidade antioxidante sistêmica, além de ter funções antiinflamatórias.¹³

Em um estudo anterior, Khatri et al.¹³ observaram que a albumina tinha correlação significativa com a função pulmonar e escores de qualidade de vida em casos de asma. Existe apenas um estudo que demonstrou a albumina como preditor da função pulmonar em indivíduos com FC.¹⁴

O objetivo deste estudo foi avaliar a associação do IMC e da albumina com a função pulmonar em pacientes pediátricos com FC.

MÉTODO

Estudo transversal, com indivíduos consecutivamente recrutados no ambulatório pediátrico de FC do Hospital

de Clínicas de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, Brasil. Eram elegíveis aqueles com diagnóstico de FC confirmado por, pelo menos, dois resultados anormais no teste de cloreto de sódio no suor. Indivíduos com exacerbação pulmonar nas duas semanas anteriores ao estudo foram excluídos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Protocolo nº. 09-429). Dados demográficos, clínicos, nutricionais e bioquímicos foram obtidos dos prontuários médicos dos pacientes.

Todos os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica e nutricional. Dados clínicos e demográficos, como idade, idade no diagnóstico, insuficiência pancreática (indicada pelo uso de terapia de reposição enzimática), análise de mutação genética, presença ou ausência de colonização bacteriana (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina — MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* mucoide e complexo *Burkholderia cepacia*), níveis plasmáticos de albumina e VEF₁% predito foram obtidos a partir dos prontuários, e todas as variáveis foram obtidas no momento do check-up dos pacientes.

Uma curva fluxo/volume foi realizada no espirômetro Master Screen Jaeger® (Würzburg, Alemanha), utilizando a tabela Zapletal para os valores esperados. A espirometria foi realizada sempre pelo mesmo examinador, e sua qualidade foi checada pelo médico assistente através da análise das curvas. A espirometria foi realizada de acordo com as diretrizes do teste de Função Pulmonar 2002.¹⁵ O VEF₁% foi escolhido para análise, pois é o parâmetro mais utilizado na literatura para quantificar o dano ventilatório obstrutivo característico da FC.

Os dados nutricionais (peso e altura) foram analisados como percentis de acordo com as equações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (peso/idade; altura/idade; IMC/idade). O ponto de corte estabelecido para avaliar a relação entre estado nutricional e função pulmonar foi o 25 percentil, segundo o estudo de Konstan et al.¹⁶

O tamanho da amostra foi calculado considerando $r = 0,42$ na associação entre VEF₁% e albumina, de acordo com dados anteriores de Simon et al.¹⁴ Setenta e cinco casos foram estimados com base no nível de significância de 5%, intervalo de confiança de 95% e poder estatístico de 95%.

Foi utilizada estatística descritiva para descrever as características dos pacientes. Primeiro, foram construídos modelos de regressão para o VEF₁% como desfecho principal, usando dados antropométricos, bioquímicos e clínicos como variáveis independentes. A análise univariada foi realizada usando correlações lineares simples. Ao identificar uma relação significativa ($p < 0,10$), uma regressão linear múltipla era realizada usando VEF₁% como a variável dependente, e dados antropométricos

e bioquímicos associados significativamente como variáveis independentes, controlando para idade e sexo. A análise de regressão foi realizada usando o nível de significância de $p < 0,05$. Todas as análises foram feitas utilizando o pacote *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows versão 18.0 (IBM, Armonk, NY, Estados Unidos).

RESULTADOS

Setenta e oito pacientes pediátricos com FC participaram do estudo; 50% eram do sexo feminino. A idade média dos participantes foi de $12,8 \pm 3,8$ anos, a mediana de idade ao diagnóstico foi de 2,1 anos. A albumina média foi de $4,2 \pm 0,4$ mg/dL e o VEF₁% predito foi de $80,8 \pm 22,6$, a mediana do percentil de IMC foi de 51,2 (1,3–97,7). Dados clínicos adicionais e outras características são apresentados na Tabela 1. Os resultados das

Tabela 1 Características demográficas e clínicas das crianças e adolescentes com fibrose cística.

	n=78
Sexo, n (%)	
Feminino	39 (50)
Idade (anos), média±DP	12,8±3,8
Idade ao diagnóstico (anos), mediana (II)	1,3 (0,4–6,0)
Mutação, n (%)	
Δ508 Homozigoto	29 (37,2)
Δ508 Heterozigoto	19 (24,4)
Outras	8 (10,3)
Insuficiência pancreática, n (%)	69 (88,5)
Albumina, média±DP	4,2±0,4
Colonização bacteriana, n (%)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	60 (76,9)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina	9 (11,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	42 (53,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide	15 (19,2)
<i>Burkholderia cepacia</i>	19 (24,4)
Função pulmonar, média±DP	
VEF ₁ % predito	81,9±22,6
Marcadores nutricionais, média±DP	
Peso, percentil	52,6±26,3
Altura, percentil	43,3±26,9
IMC, percentil	49,9±27

n: número de casos; DP: desvio padrão; II: intervalo interquartil; VEF₁%: volume expiratório forçado em um segundo; IMC: índice de massa corporal.

análises de regressão linear múltipla para o VEF₁% como principal desfecho são apresentados na Tabela 2.

Nos modelos de regressão múltipla, albumina, idade e percentil do IMC estavam associados à função pulmonar. Indivíduos com percentil do IMC inferior a 25 apresentaram VEF₁% 12,2% menor. Um aumento de 0,1 mg da albumina foi associado com aumento de 2,7% no VEF₁% predito, e um aumento de um ano na idade foi associado com redução de 1,2% do VEF₁% predito.

DISCUSSÃO

Este estudo demonstra que o VEF₁% tem uma associação direta com o IMC abaixo do percentil 25, com a idade e com os níveis de albumina, ressaltando a hipótese de que um bom estado nutricional e bons níveis de albumina são importantes na FC. O modelo de regressão foi capaz de explicar aproximadamente 40% da variabilidade do VEF₁%.

A associação do VEF₁% com o percentil do IMC é bem reconhecida.^{4,6,17,18} Nossos dados demonstraram que estar abaixo do percentil 25 do IMC estava associado com VEF₁% 12% menor. Stallings et al.⁶ demonstraram que o IMC no percentil 25 estava associado ao estado do VEF₁% abaixo de 90% do predito em indivíduos de 6 a 12 anos e abaixo de 80% em indivíduos com idades entre 13 e 20 anos. Em nosso estudo anterior, observamos que indivíduos com um IMC abaixo do percentil 10 apresentaram VEF₁% 25,58% menor.¹⁴ Nossos dados mostram que, mesmo em indivíduos não desnutridos, foi encontrada redução dos parâmetros da função pulmonar.

Na FC, a função pulmonar diminui com o tempo, e acredita-se que mesmo um pequeno declínio de 1 a 2% ao ano seja deletério na expectativa de vida dos indivíduos.¹⁹ Observamos resultados semelhantes nesta amostra, em que um ano de aumento da idade foi associado com redução de aproximadamente 1% do VEF₁% predito.

Tabela 2 Análise de regressão linear múltipla para função pulmonar em pacientes com fibrose cística.

Função pulmonar	Regressão múltipla	β (IC95%)	R ² ajustado
VEF ₁ % predito	IMC < 25 percentil	-12,2 (-21,9 a -2,6)*	0,368
	Idade (anos)	-1,2 (-2,3 a -0,1)*	
	Albumina	2,7 (1,6 a 3,8)**	

*valor $p < 0,01$; **valor $p < 0,001$; IC95%: intervalo de confiança de 95%; VEF₁%: volume expiratório forçado em um segundo; IMC: índice de massa corporal.

Os dados do presente estudo demonstram que um aumento de 0,1 mg na albumina estava associado a um aumento de 2,72% no VEF₁% predito, mesmo a maioria dos pacientes tendo um nível normal de albumina. Em nosso estudo anterior, descobrimos que níveis de albumina plasmática inferiores ou iguais a 4,1 mg/dL eram associados a um VEF₁% 18,6% menor.¹⁴ Além disso, observamos que níveis de albumina plasmática de 4,2 mg/dL foram preditivos de VEF₁% de 60% com boa sensibilidade, especificidade e acurácia. Portanto, nossa hipótese é a de que a albumina é um indicador do processo inflamatório e, por isso, está relacionada com função pulmonar debilitada.²⁰ Khatri et al.¹³ demonstraram que os níveis de albumina plasmática estavam diretamente correlacionados com VEF₁% predito entre os indivíduos asmáticos (R=0,378; p=0,010).

No presente estudo, a infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* não estava significativamente associada à diminuição da função pulmonar. Esses resultados podem ser explicados

pelo fato de que a infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa* e a idade são covariáveis e, por esse motivo, perdem poder estatístico. No entanto, outros estudos^{3,21} mostraram associação significativa entre *Pseudomonas aeruginosa* e menor função pulmonar.

Uma das limitações do nosso estudo foi o desenho transversal, portanto, os achados não refletem a causalidade.

Em conclusão, em pacientes pediátricos com FC, os percentis de IMC, albumina e idade estavam independentemente associados com o VEF₁% predito em um hospital terciário de referência. Os resultados enfatizam a relevância de avaliar a associação entre os níveis de albumina e a função pulmonar na FC.

Financiamento

Este estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Van Devanter DR, O'Riordan MA, Blumer JL, Konstan MW. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. *Respir Res*. 2010;11:137.
2. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97:872-7.
3. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J*. 2014;43:125-33.
4. 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;103:162-7.
5. Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM, Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Group. 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;123:714-22.
6. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, Ad Hoc Working Group. 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;108:832-9.
7. 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;162:530-35.
8. Vandenbranden SL, McMullen A, Schechter MS, Pasta DJ, Michaelis RL, Konstan MW, et al. Lung function decline from adolescence to young adulthood in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:135-43.
9. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006;61:155-7.
10. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:91-100.
11. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality Assessment Group. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995-2006. *Eur Respir J*. 2008;31:29-35.
12. Nichols DP, Chmiel JF. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:S39-56.
13. Khatri SB, Peabody J, Burwell L, Harris F, Brown LS. Systemic antioxidants and lung function in asthmatics during high ozone season: a closer look at albumin, glutathione, and associations with lung function. *Clin Transl Sci*. 2014;7:314-8.
14. Simon MI, Drehmer M, Silva FA, Hoffmann A, Ricachinewsky C, Procianny E, et al. Association of nutritional status, plasma, albumin levels and pulmonary function in cystic fibrosis. *Nutr Hosp*. 2011;26:1322-7.
15. Pereira CA, Neder JÁ, editors. Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28:S1-82.

16. Konstan MW, Pasta DJ, Wagener JS, Van Devanter DR, Morgan WJ. BMI fails to identify poor nutritional status in stunted children with CF. *J Cyst Fibros*. 2017;16:158-60.
17. Kerem E, Webb AK. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: a road map to improve CF outcome. *J Cyst Fibros*. 2014;13:357-8.
18. Barni GC, Forte GC, Forgiarini LF, Abrahão CL, Dalcin PT. Factors associated with malnutrition in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2017;43:337-43.
19. Döring G, Hoiby N, Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2004;3:67-91.
20. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4:272-80.
21. Van Devanter DR. Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Respiration*. 2007;74:356.