

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

PROJETO DE PESQUISA

GUSTAVO SANTOS PAIVA LAENDER MOURA

ÂNGULO DE FASE DA IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA, FUNÇÃO PULMONAR E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA
EM ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO

RIBEIRÃO PRETO
2023

GUSTAVO SANTOS PAIVA LAENDER MOURA

ÂNGULO DE FASE DA IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA, FUNÇÃO PULMONAR E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA
EM ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO

Projeto de pesquisa de estudo analítico, observacional,
prospectivo, em modelo de coorte.

Orientadora: Prof.^a Dra. Vivian Marques Miguel Suen

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Andrea de Cássia Vernier
Antunes Cetlin

Pesquisador principal: Gustavo Santos Paiva Laender
Moura

Pesquisadora colaboradora: Amanda Marcelo Bono
Nishida

RIBEIRÃO PRETO
2023

RESUMO

Título. Ângulo de fase da Impedância Bioelétrica, função pulmonar e inflamação sistêmica em adultos com Fibrose Cística: um estudo observacional prospectivo

Introdução. A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética caracterizada pela produção anormal de muco e infecções respiratórias recorrentes, que levam a um progressivo deterioramento da função pulmonar. Embora a avaliação da função pulmonar tenha sido há muito tempo um pilar no monitoramento da progressão da doença, pesquisas recentes têm mostrado o potencial de parâmetros da impedância bioelétrica (BIA), como o ângulo de fase, como indicadores valiosos do estado nutricional, saúde celular e inflamação. No entanto, ainda existe escassez de estudos longitudinais que investiguem a relação entre o ângulo de fase, parâmetros da função pulmonar e marcadores inflamatórios em adultos com FC.

Objetivo. Investigar a existência de medida de associação entre o ângulo de fase da BIA, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e os níveis séricos de proteína C reativa (PCR) em adultos com Fibrose Cística acompanhados em um ambulatório especializado de um hospital terciário. Objetivos secundários incluem a avaliação da composição corporal por BIA e avaliação da força de preensão palmar para diagnóstico de sarcopenia.

Metodologia. Trata-se de um estudo analítico, observacional e prospectivo conduzido no modelo de coorte. Serão coletados dados clínicos abrangentes de adultos de ambos os sexos com Fibrose Cística que são acompanhados em um ambulatório especializado de um hospital terciário. Os dados avaliados incluem histórico médico e epidemiológico, tratamentos e condição de saúde atual. O ângulo de fase e a composição corporal serão avaliados por meio da técnica de análise de impedância bioelétrica. A função pulmonar será avaliada por meio de espirometria ou pletismografia. Os dados coletados serão submetidos a análise estatística para identificar associações significativas entre essas variáveis ao longo do período de estudo de 5 anos.

Resultados esperados. Espera-se observar uma correlação positiva entre o ângulo de fase obtido da BIA e o VEF₁, ao passo que é esperado observar uma correlação negativa entre o ângulo de fase e os níveis séricos de PCR em adultos com FC. Estes achados sugerem que o ângulo de fase pode representar um indicador rápido, acessível e não invasivo, com a capacidade de prever tanto a função pulmonar quanto a presença de inflamação sistêmica.

Palavras-chave: Fibrose Cística, Testes de Função Pulmonar, Ângulo de Fase, Impedância Bioelétrica, Inflamação, Composição Corporal, Força de Preensão da Mão.

ABSTRACT

Title. Phase angle of Bioelectrical Impedance, lung function, and systemic inflammation in adults with Cystic Fibrosis: a prospective observational study

Introduction. Cystic Fibrosis (CF) is a genetic disease characterized by abnormal mucus production and recurrent respiratory infections, leading to a progressive deterioration of lung function. While the assessment of lung function has long been a cornerstone in monitoring disease progression, recent research has demonstrated the potential of bioelectrical impedance (BIA) parameters such as the phase angle, as valuable indicators of nutritional status, cellular health, and inflammation. However, there remains a scarcity of longitudinal studies investigating the relationship between the phase angle, lung function parameters, and inflammatory markers in adults with CF.

Objective. The objective of this study is to investigate the presence of a measure of association between bioelectrical impedance phase angle (BIA), forced expiratory volume in one second (FEV1), and serum levels of C-reactive protein (CRP) in adults with cystic fibrosis followed at a specialized outpatient clinic of a tertiary hospital. Secondary objectives include the assessment of body composition using BIA and the evaluation of handgrip strength to diagnose sarcopenia.

Methodology. This is an analytical, observational, and prospective study conducted using a cohort model. Comprehensive clinical data will be collected from adults of both sexes with cystic fibrosis who are being monitored at a specialized outpatient clinic in a tertiary hospital. The evaluated data includes medical and epidemiological history, treatments, and current health condition. Phase angle assessment and body composition will be conducted using the technique of bioelectrical impedance analysis. Pulmonary function will be evaluated through spirometry or plethysmography. The collected data will undergo statistical analysis to identify significant associations among these variables over the 5-year study period.

Expected Results. It is expected to observe a positive correlation between the phase angle obtained from BIA and FEV1, whereas a negative correlation between the phase angle and serum levels of CRP is anticipated in adults with CF. These findings suggest that the phase angle may serve as a rapid, accessible, and non-invasive indicator, with the capability to predict both pulmonary function and the presence of systemic inflammation.

Keywords: Cystic Fibrosis, Pulmonary Function Tests, Phase Angle, Bioelectrical Impedance, Inflammation, Body Composition, Hand Strength.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AF	Ângulo de fase
aSMM	Massa muscular apendicular
aSMMI	Índice de massa muscular esquelética
BIA	Impedância Bioelétrica Corporal
BIVA	Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica
CVF	Capacidade vital forçada
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
ECW	Água extracelular
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FC	Fibrose Cística
FCA	Ambulatório de Fibrose Cística do Adulto
FFM	Massa livre de gordura
FM	Massa gorda
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
ICW	Água intracelular
IL-33	Interleucina 33
IMC	Índice de massa corporal
LCI	Índice de <i>clearance</i> pulmonar
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
NCIT	<i>National Cancer Institute Thesaurus</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
PCR	Proteína C reativa sérica
R	Resistência elétrica
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
SMM	Massa muscular esquelética
TBW	Água corporal total
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
Xc	Reatância elétrica
Z	Impedância elétrica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Cronograma da pesquisa	18
Tabela 2: Orçamento da pesquisa	19
Tabela 3: Indexação das palavras-chave pelo DeCS e MESH	19
Tabela 4: Indexação das palavras-chave pelo NCIT	20

SUMÁRIO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	1
FIBROSE CÍSTICA, IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA CORPORAL E ÂNGULO DE FASE	1
FIBROSE CÍSTICA E INFLAMAÇÃO	2
INFLAMAÇÃO E ÂNGULO DE FASE	4
JUSTIFICATIVA	5
HIPÓTESE	5
OBJETIVOS.....	6
OBJETIVO GERAL:.....	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	6
METODOLOGIA.....	7
ASPECTOS ÉTICOS.....	7
SELEÇÃO E RECRUTAMENTO.....	7
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO-INCLUSÃO	8
PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	9
DETERMINAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE.....	9
FORÇA DE PREENSÃO PALMAR.....	11
DADOS COLETADOS DO PRONTUÁRIO MÉDICO ELETRÔNICO	12
ESPIROMETRIA.....	12
ANÁLISE ESTATÍSTICA	13
LIMITAÇÕES	14
RESULTADOS ESPERADOS	14
AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS RISCOS E BENEFÍCIOS.....	14
BENEFÍCIOS	17
CRONOGRAMA.....	17
ORÇAMENTO	18
CONTRIBUIÇÃO DOS MEMBROS DA EQUIPE DA PESQUISA	19
INDEXAÇÃO	19
<i>Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) / Medical Subject Headings (MESH):.....</i>	<i>19</i>
<i>National Cancer Institute Thesaurus (NCIT).....</i>	<i>20</i>
REFERÊNCIAS	20
APÊNDICE A: PLANO DE GESTÃO DE DADOS	26

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fibrose Cística, Impedância Bioelétrica Corporal e Ângulo de Fase

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética crônica que pode cursar com comprometimento multissistêmico, principalmente dos sistemas respiratório e digestivo. A avaliação do estado nutricional e da composição corporal em pacientes com FC é importante, uma vez que a subnutrição e a alteração da composição corporal são frequentes nessa população, podendo estar associadas a um pior prognóstico e comprometimento da função pulmonar (1). Nesse contexto, o ângulo de fase (AF) é um parâmetro obtido por meio da análise da impedância bioelétrica (BIA) que tem sido utilizado como indicador do estado nutricional e da função celular (2).

A aplicabilidade clínica da BIA na avaliação da composição corporal em saúde e doença é discutida por Holt et al. (3). Os autores destacam sua utilidade na avaliação nutricional em várias condições clínicas, entre elas a FC. Esse método não invasivo pode fornecer informações valiosas sobre a composição corporal e auxiliar no monitoramento do estado nutricional em pacientes com FC.

Um estudo realizado por Junge et al. (4) investigou o AF obtido por BIA em crianças com FC e observou uma correlação positiva entre o AF e a função pulmonar. Esses resultados sugerem que o AF pode ser um indicador útil para avaliar a composição corporal e o estado nutricional em pacientes pediátricos com FC.

Outro estudo relevante realizado por Hollander-Kraaijeveld et al. (5) avaliou os parâmetros antropométricos e a função pulmonar em pacientes com FC. Os autores observaram uma associação entre a composição corporal e a função pulmonar, indicando que a avaliação da composição corporal é importante para compreender a saúde e o prognóstico desses pacientes.

Ballinger et al. (6) investigaram a prevalência de obesidade oculta em adultos com FC e encontraram uma alta incidência dessa condição. Esses achados sugerem a importância de uma avaliação abrangente da composição corporal, que leve em consideração não apenas o peso corporal, mas também a distribuição de gordura e massa magra, para identificar indivíduos com risco de obesidade oculta.

Em um estudo realizado por Sills et al. (7), foi observada uma associação entre a obesidade de peso normal e irregularidades na tolerância à glicose em adultos com FC. Esses resultados destacam a importância de avaliar não apenas o peso, mas também a composição corporal, incluindo a distribuição de gordura, para compreender as complicações metabólicas em pacientes com FC.

Vukic Dugac et al. (8) investigaram a associação entre a composição corporal e a função pulmonar em pacientes adultos com FC na Croácia. Os resultados sugerem que a composição

corporal, em particular a massa magra, apresenta correlação com a função pulmonar em pacientes com FC.

Sills et al. (9) destacam a importância de avaliar medidas de composição corporal além do índice de massa corporal (IMC) para a avaliação do estado nutricional em pacientes com FC. Os autores sugerem que o uso de técnicas como a BIA pode fornecer informações mais detalhadas sobre a composição corporal desses indivíduos.

A avaliação nutricional em pacientes com FC também pode ser aprimorada por meio do uso da BIA em jejum, como sugerido por Hollander-Kraaijeveld et al. (10). Os autores destacam a importância de considerar o momento da medição para obter resultados precisos e confiáveis da BIA.

Além disso, a avaliação da composição corporal em pacientes adolescentes com FC também é relevante, como demonstrado no estudo de Morlino et al. (11). Os autores observaram uma associação entre a composição corporal e a função pulmonar nessa população, reforçando a importância de uma abordagem abrangente para a avaliação nutricional nesses indivíduos.

Um estudo realizado por Staufer et al. (12) investigou o impacto do estado nutricional na função pulmonar após o transplante pulmonar em pacientes com FC. Os resultados indicam que o estado nutricional adequado está associado a melhores resultados de função pulmonar após o transplante, destacando a importância da avaliação e do suporte nutricional nessa população.

Outro estudo relevante foi conduzido por Dierich et al. (13) e investigou o efeito de um programa de reabilitação de três semanas em pacientes submetidos a transplante pulmonar na composição corporal e desempenho físico. Os resultados sugerem que a reabilitação após o transplante pulmonar pode ter um impacto positivo na composição corporal e no desempenho físico desses pacientes, destacando a importância da intervenção multidisciplinar para otimizar os resultados pós-transplante.

A avaliação do estado nutricional por meio da análise da BIA também foi investigada por De Marchis et al. (14) em um grupo de pacientes com FC. Os resultados indicam que a impedância bioelétrica é uma ferramenta útil e prática para avaliar o estado nutricional nessa população, fornecendo informações sobre a composição corporal e auxiliando na tomada de decisões clínicas.

Sheibani et al. (15) examinaram a associação entre a composição corporal e os testes de função pulmonar em pacientes com FC. Os autores observaram que a composição corporal, especialmente a massa magra, está associada aos resultados dos testes de função pulmonar nessa população. Esses achados destacam a importância da avaliação da composição corporal na gestão e no acompanhamento da função pulmonar em pacientes com FC.

Fibrose Cística e inflamação

Pacientes com FC frequentemente apresentam inflamação sistêmica, comprometimento da função pulmonar e maior propensão a infecções respiratórias. A avaliação precisa e abrangente

do estado clínico desses pacientes é fundamental para o manejo adequado da doença (16). Nesse contexto, a avaliação do ângulo de fase (AF) tem sido objeto de interesse em estudos recentes (4).

A FC é caracterizada por disfunção das glândulas exócrinas, resultando em secreções anormais e inflamação crônica nas vias aéreas. A inflamação desempenha um papel crucial na progressão da doença e na deterioração da função pulmonar em pacientes com FC (1).

Um estudo conduzido por Elborn et al. (16) investigou a associação entre a inflamação sistêmica e a deterioração do índice de *clearance* pulmonar (LCI) em pacientes com FC. Os resultados demonstraram que um maior nível de inflamação sistêmica foi associado a um pior desempenho do LCI, sugerindo que a inflamação pode desempenhar um papel importante na progressão da doença pulmonar em pacientes com FC.

Ngan et al. (17) exploraram a relação entre a inflamação sistêmica e a hospitalização prévia em pacientes adultos com FC. Os resultados indicaram que níveis mais elevados de inflamação sistêmica foram associados a um maior número de hospitalizações, destacando a importância da avaliação da inflamação como um fator de risco para complicações graves em pacientes com FC.

Além do impacto pulmonar, a inflamação sistêmica também pode afetar a função muscular em pacientes com FC. Dufresne et al. (18) investigaram o efeito da inflamação sistêmica na força e na massa muscular inspiratória e periférica em pacientes com FC. Os resultados indicaram que a inflamação estava associada a uma redução da força muscular e da massa muscular periférica, sugerindo uma possível relação entre inflamação sistêmica e comprometimento muscular em pacientes com FC.

Outro aspecto relevante é a resposta inflamatória ao exercício em pacientes com FC. Ionescu et al. (19) examinaram a resposta inflamatória sistêmica ao exercício em adultos com FC. Os resultados revelaram um aumento significativo da resposta inflamatória após o exercício, sugerindo que o exercício físico pode desencadear uma resposta inflamatória exacerbada nestes pacientes.

Albon et al. (20) investigaram a associação entre exacerbações da FC, função pulmonar, inflamação T2 e colonização microbológica. Os resultados sugeriram que a inflamação T2 desempenha um papel significativo nas exacerbações da FC e que a colonização microbológica pode estar associada a uma resposta inflamatória aumentada.

Wainwright (21) investigou a inflamação das vias aéreas e sua relação com a função pulmonar em pacientes com FC. O estudo destacou que a inflamação crônica nas vias aéreas está intimamente ligada à deterioração da função pulmonar nesses pacientes.

A relação entre a intolerância à glicose e a inflamação pulmonar em pacientes com FC foi explorada por Diemer et al. (22). Os resultados sugerem que a intolerância à glicose pode impulsionar a inflamação pulmonar em pacientes com FC, fornecendo novos insights sobre os mecanismos subjacentes à inflamação nessa população.

Cook et al. (23) investigaram o efeito da Fibrose Cística na liberação de interleucina 33 (IL-33) pelas células epiteliais das vias aéreas e sua relação com a inflamação mediada por IL-33. Os

achados do estudo sugerem que a FC pode reprogramar a liberação de IL-33 pelas células epiteliais das vias aéreas, contribuindo para a inflamação crônica observada nesses pacientes.

A regulação do pH do líquido da superfície das vias aéreas pela inflamação na FC foi abordada por Rehman e Welsh (24). O estudo destacou que a inflamação desempenha um papel importante na regulação do pH do líquido da superfície das vias aéreas em pacientes com FC, o que pode afetar a função ciliar e a homeostase das vias aéreas.

Um estudo de Bonhiver et al. (25) sugeriu que a discinesia ciliar primária pode ser secundária à inflamação crônica observada na Fibrose Cística. A inflamação crônica pode levar a alterações nas estruturas ciliares e prejudicar a função ciliar, contribuindo para as complicações respiratórias em pacientes com FC.

Dhôte et al. (26) realizaram uma análise fenotípica das subpopulações de neutrófilos circulantes em pacientes com FC, mesmo em condições clinicamente estáveis. Os resultados indicaram que mesmo durante períodos clinicamente estáveis, os pacientes com FC apresentam uma inflamação subaguda, destacando a persistência da inflamação como uma característica da doença.

Inflamação e ângulo de fase

O ângulo de fase (AF) é um parâmetro derivado da análise de impedância bioelétrica (BIA). Valores mais altos estão associados a maior celularidade, integridade da membrana celular (2,27) e melhor função celular (28,29). O AF reflete mudanças na relação entre a massa celular corporal e a massa livre de gordura, indicando a permeabilidade da membrana celular e o estado de hidratação dos tecidos (2,30). Em adição, seu valor é influenciado por fatores como idade, sexo, etnia e composição corporal (31).

O AF tem sido amplamente estudado como um marcador prognóstico em diferentes condições clínicas. Em pacientes com tuberculose (32), tumores sólidos (33), cirurgia cardíaca (34), câncer gástrico (35), cirrose hepática (36) e doença renal crônica em hemodiálise (37), baixos valores de AF estão associados a piores desfechos clínicos, incluindo maior risco de complicações pós-operatórias e mortalidade. Outros estudos demonstraram a relação do AF com a sarcopenia (38), osteoporose e síndrome de fragilidade em idosos (39). Valores baixos estão associados a maior prevalência dessas condições. A atividade física regular e a força muscular têm sido relacionadas a valores mais altos de AF, indicando sua associação com a saúde muscular (29).

Em estados inflamatórios crônicos, o AF é um indicador da saúde celular (40), com correlação inversa com a proteína C reativa (PCR) sérica (2,41). Estudos demonstraram que valores baixos de AF estão associados a maiores níveis séricos de PCR, pressão arterial sistólica e outros marcadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 e 10 (36). O AF também pode ser um indicador de risco cardiovascular em indivíduos com obesidade (42).

Em resumo, a avaliação do ângulo de fase em adultos com Fibrose Cística pode fornecer informações relevantes sobre o estado inflamatório sistêmico e suas relações com o desempenho

pulmonar, função muscular e risco de complicações. A compreensão dessas relações pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes e no monitoramento adequado do estado clínico desses pacientes.

Desta forma, o objetivo desta pesquisa é determinar o ângulo de fase em adultos com FC e investigar sua associação com a função pulmonar avaliada por espirometria ou pletismografia e os níveis séricos de PCR. A hipótese do estudo sugere que haverá associação positiva entre o AF e a função pulmonar avaliada por espirometria, e associação negativa entre o AF e os níveis séricos de PCR, fornecendo informações relevantes para a avaliação e o monitoramento de adultos com FC, auxiliando nas decisões clínicas.

JUSTIFICATIVA

A subnutrição e a alteração da composição corporal são comorbidades comuns na FC e estão associadas a pior prognóstico e função pulmonar. Portanto, a avaliação adequada do estado nutricional e da composição corporal são essenciais para a gestão e o acompanhamento clínico.

A análise da impedância bioelétrica (BIA) é uma técnica não invasiva, prática e útil para avaliar o estado nutricional em adultos com FC. O ângulo de fase (AF) obtido através da BIA pode fornecer informações importantes sobre a inflamação sistêmica, função pulmonar e estado nutricional nesta população. Estudos observaram correlações positivas entre o AF e a função pulmonar, além de associações entre a composição corporal e as provas de função pulmonar nessa população.

No entanto, a maioria dos estudos publicados se concentram na população pediátrica, havendo uma lacuna de conhecimento em relação à aplicação do AF em adultos com FC. Desta forma, este estudo poderá proporcionar um maior entendimento sobre a utilidade clínica do AF obtido por BIA em adultos com FC.

Os resultados obtidos poderão fornecer subsídios para a implementação do AF como uma ferramenta de monitoramento de adultos com FC, auxiliando na avaliação do estado inflamatório, função pulmonar e composição corporal nesta população.

HIPÓTESE

A hipótese é que o ângulo de fase obtido por meio da análise de impedância bioelétrica corporal em adultos com Fibrose Cística se correlaciona positivamente com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) medido por espirometria ou pletismografia e negativamente com o nível sérico de proteína C reativa, indicando que o ângulo de fase é um marcador de fácil obtenção, rápido, barato e não invasivo capaz de prever função pulmonar e inflamação sistêmica.

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Investigar, ao longo de um período de cinco anos, a existência de medida de associação entre o ângulo de fase da análise de impedância bioelétrica corporal, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) medido por espirometria ou pletismografia e os níveis séricos de proteína C reativa em adultos com Fibrose Cística acompanhados em um ambulatório especializado de um hospital terciário.

Objetivos Específicos:

1. Coleta secundária de dados a partir do prontuário médico:
 - a. Descrever o perfil epidemiológico dos participantes da pesquisa: idade; sexo; etnia autodeclarada; hábitos de vida (consumo de tabaco e álcool, atividade física e hábitos alimentares); comorbidades e medicamentos em uso;
 - b. Resultados dos testes de função pulmonar, que podem incluir espirometria ou pletismografia: VEF₁, Capacidade Vital Forçada (CVF) e a relação VEF₁/CVF;
 - c. Presença de infecção pulmonar crônica, classes de mutação de FC e o número de exacerbações no último ano;
 - d. Exames laboratoriais, que incluem: aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama-glutamilttransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações, amilase, lipase, albumina, ureia, creatinina, creatinofosfoquinase, ácido úrico, sódio, potássio, cálcio, hemograma, colesterol total e frações, glicemia, hemoglobina glicosilada, TSH, T4 livre, 25-hidroxi vitamina D, vitamina A, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, proteína C reativa;
 - e. Altura, peso, IMC e pressão arterial aferidos pela equipe de enfermagem na data da consulta.
2. Coleta primária de dados:
 - a. Determinar o ângulo de fase obtido a partir da análise de impedância bioelétrica corporal, bem como as medidas da composição corporal avaliadas pelo mesmo método;
 - b. Determinar a força de preensão palmar avaliada por dinamômetro e quantificar a prevalência de sarcopenia.
3. Correlacionar o valor do ângulo de fase com:
 - a. Provas de função pulmonar obtidas a partir de espirometria ou pletismografia: VEF₁, Capacidade Vital Forçada (CVF) e a relação VEF₁/CVF;
 - b. Proteína C reativa sérica;
 - c. Força de preensão palmar.
4. Investigar a existência de medida de associação entre o ângulo de fase e:

- a. Presença de infecção crônica pulmonar; classe de mutação de FC; número de exacerbações no último ano;
 - b. Resultados dos exames laboratoriais previamente citados;
 - c. Dados epidemiológicos previamente citados.
5. Investigar a existência de medida de associação entre os parâmetros de composição corporal obtidos pela análise de impedância bioelétrica corporal e:
- a. Presença de infecção crônica pulmonar; classe de mutação de FC; número de exacerbações no último ano;
 - b. Resultados dos exames laboratoriais previamente citados;
 - c. Dados epidemiológicos previamente citados.

METODOLOGIA

Aspectos Éticos

Este projeto de pesquisa será submetido a avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), e será iniciado apenas após sua aprovação. A pesquisa será conduzida de acordo com as Boas Práticas para Pesquisa Clínicas (<http://www.ich.org/home.html>) e com os princípios éticos da Declaração de Helsinki. Em adição, o estudo será cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC, ensaioclinicos.gov.br).

Os dados obtidos através da pesquisa serão inseridos na instância da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP) do *Research Electronic Data Capture* (REDCap, <https://redcap.fmrp.usp.br/>), que armazena os dados em servidor criptografado protegido por *Firewall* (MySQL), na nuvem USP, com backups internos automáticos e backups diários no google drive institucional.

O Plano de Gestão de Dados foi criado com a DMPTool (<https://dmptool.org/>) utilizando o *template Digital Curation Centre* (USP - português) e encontra-se em

APÊNDICE A: PLANO DE GESTÃO DE DADOS (<https://doi.org/10.48321/D1N35S>). O número do identificador único é 10.48321/D1N35S.

Seleção e recrutamento

O estudo será desenvolvido no Ambulatório de Fibrose Cística do Adulto (FCA) do HCFMRP-USP, que atualmente acompanha aproximadamente cinquenta adultos com FC. Durante as avaliações de rotina no ambulatório, os pacientes elegíveis serão convidados a participar do estudo, após serem esclarecidos sobre a pesquisa.

Caso optem por participar, o consentimento será obtido dos participantes, seguindo as diretrizes da Resolução nº 466/2012. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será devidamente preenchido. Todas as páginas do TCLE serão rubricadas tanto pelo participante quanto pelo pesquisador, e o documento será assinado em duas vias.

Uma das vias será entregue ao participante da pesquisa e a outra será armazenada pela equipe de pesquisa em arquivo protegido. Os pesquisadores asseguram que, independente da escolha de participar ou não do estudo, não haverá qualquer prejuízo no acompanhamento médico, nutricional e psicológico no ambulatório. Destacamos que os participantes não terão qualquer tipo de custo ao participar da pesquisa.

Crítérios de inclusão e não-inclusão

Poderão ser incluídos participantes de pesquisa adultos, entre 18 e 59 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de FC e acompanhados no ambulatório FCA do HCFMRP-USP.

Não serão incluídos participantes que tenham apresentado exacerbação infecciosa nos três meses anteriores à consulta, devido à interferência com as provas inflamatórias.

Devido a interferências nos parâmetros aferidos pela análise de impedância bioelétrica, o que poderia levar a resultados enviesados, não serão incluídos os que convivam com as seguintes condições: insuficiência cardíaca estágio clínico C ou D; doença renal crônica com taxa de filtração glomerular < 60 mg/dl; trombose venosa profunda; amputação prévia de membros; edema periférico identificado a partir do exame físico; participantes com paquidermia, linfedema crônico ou lesões de pele que acometam o local de posicionamento dos eletrodos (43).

Devido à possível interferência na distribuição volêmica, não serão incluídos participantes que tenham iniciado o uso de diuréticos nos últimos três meses ou que tenham passado por modificações na dose durante esse período.

Apesar de estudos terem sugerido que a análise de impedância bioelétrica não cause interferências no funcionamento de dispositivos cardíacos implantáveis (44), por motivo de segurança não serão incluídos participantes de pesquisa que façam uso destes dispositivos, como marca-passo ou cardioversor desfibrilador implantável.

Não serão incluídos participantes que apresentem outras comorbidades associadas a síndromes disabsortivas ou que tenham sido submetidos à ressecções gástricas ou intestinais, incluindo cirurgia bariátrica. O motivo para a não inclusão é que tais condições podem representar vieses na interpretação do estado nutricional. Pelo mesmo motivo, participantes com neoplasias em atividade não serão incluídos.

Por motivos éticos, não serão incluídos participantes que apresentem restrição da liberdade ou do esclarecimento necessário para o adequado consentimento à participação do estudo, bem como não serão incluídas participantes do sexo feminino que estejam gestando ou amamentando.

Protocolo Experimental

Este estudo é de natureza analítica, observacional e prospectiva, seguindo um modelo de coorte. A fase de coleta de dados terá duração de cinco anos. Não foi realizado cálculo do tamanho amostral, dada a natureza rara da doença, e todos os indivíduos elegíveis que estão sob acompanhamento no Ambulatório de Fibrose Cística do Adulto (FCA) serão convidados a participar da pesquisa.

Todos os procedimentos do estudo serão conduzidos durante as consultas de rotina dos participantes. Os indivíduos acompanhados no ambulatório têm retornos trimestrais, onde passam por avaliações médicas, nutricionais, psicológicas e exames complementares.

Os novos procedimentos propostos neste estudo serão integrados às avaliações nutricionais de rotina. O tempo total estimado para a realização desses procedimentos será de aproximadamente 25 minutos. É importante ressaltar que a condução deste estudo não afetará o funcionamento habitual do ambulatório.

Determinação do ângulo de fase

Os participantes da pesquisa serão submetidos à análise de impedância bioelétrica corporal seguindo uma metodologia rigorosa, com o objetivo de obter o valor do ângulo de fase e os parâmetros de composição corporal. Os participantes serão categorizados em tercís de acordo com os resultados do ângulo de fase, permitindo análises e comparações entre os grupos.

A impedância bioelétrica corporal será realizada seguindo as condições padronizadas recomendadas pela *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) (43). Será necessário a abstenção de álcool e atividade física intensa por 24 horas antes da avaliação. A temperatura ambiente será mantida entre 23-25°C, e a temperatura axilar do participante será registrada no momento do exame.

Nas mulheres em idade fértil e com ciclos menstruais regulares, será registrado a fase do ciclo menstrual. Quando possível, será dada preferência para realizar o exame na fase folicular do ciclo menstrual (45). Nas mulheres em amenorreia, com ciclos menstruais irregulares ou em uso

de contraceptivos hormonais, em que não for possível a determinação clínica da fase do ciclo menstrual, estes dados serão registrados para possibilitar ajustes na análise estatística.

No caso de participantes de pesquisa que fazem uso crônico de diuréticos, esse dado será registrado e levado em consideração na análise estatística. O procedimento será realizado pela manhã, após um jejum de oito a 12 horas, e o tempo total estimado para o teste é de aproximadamente 15 minutos (sendo dez minutos de repouso em decúbito e cinco minutos para a aferição).

Os participantes da pesquisa serão instruídos a assumir a posição de decúbito dorsal por um período de dez minutos antes do início do procedimento. O exame será conduzido em uma maca equipada com um colchão de espuma revestido por tecido não condutor. Todos os objetos metálicos serão removidos e os participantes não terão contato com superfícies condutoras.

Após a limpeza da pele, utilizando álcool 70%, os participantes serão orientados a manter ligeira abdução nos membros superiores e inferiores. Os membros superiores serão posicionados de maneira a formar um ângulo de 30° a 45° em relação ao tronco. Caso seja necessário, um anteparo não condutor será colocado entre as pernas para evitar qualquer contato entre os membros. (43).

O procedimento será realizado utilizando o equipamento *Medical Body Composition Analyzer* - seca® mBCA 525. A impedância bioelétrica será realizada através do método de oito pontos e com o participante da pesquisa em decúbito dorsal. Serão utilizados eletrodos que atendem aos requisitos do fabricante (Kendall® 200, COVIDIEN®), com superfície de gel com área maior que 4 cm², armazenados em embalagem lacrada e protegidos de exposição a calor, de forma a manter a integridade do gel. Os eletrodos serão alocados no participante e posteriormente conectados ao aparelho através de cabeamento próprio. Como recomendado no manual do fabricante, serão distribuídos quatro eletrodos em cada dimídio, sendo um par no dorso das mãos e um par no dorso dos pés.

O posicionamento dos eletrodos será realizado de maneira rigorosa e padronizada. Nas mãos, o primeiro será posicionado centralmente na parte superior e dorsal do pulso, alinhado com a cabeça da ulna. O segundo será disposto cinco centímetros abaixo, na superfície dorsal da mão. Nos pés, um eletrodo será fixado centralmente na superfície dorsal do tornozelo, entre os maléolos lateral e medial, e o segundo cinco centímetros abaixo na superfície dorsal do pé (46). Para assegurar a máxima precisão dos resultados, uma régua devidamente higienizada será utilizada para garantir o posicionamento adequado. No caso da presença de pelos em volume que impossibilite a adesão do eletrodo na superfície da pele, será realizado remoção dos pelos utilizando lâmina de barbear descartável.

A impedância (Z) será quantificada usando uma corrente de 100 microamperes em frequências de 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 e 500 quilohertz. Por sua vez, o ângulo de fase (AF) será determinado na frequência de 50 quilohertz. Serão registrados os outros dados obtidos por meio da impedância bioelétrica para fins de caracterização epidemiológica e análise estatística:

resistência (R), reatância (Xc), massa gorda (FM), massa livre de gordura (FFM), massa muscular esquelética (SMM), massa muscular apendicular (aSMM), índice de massa muscular esquelética (aSMMI), água corporal total (TBW), água intracelular (ICW) e água extracelular (ECW).

Em adição, os parâmetros brutos da análise de impedância (R, Xc e AF) serão analisados através da técnica de Análise Vetorial de Impedância Bioelétrica (BIVA). Este método envolve a representação dessas variáveis em um gráfico vetorial bidimensional. O eixo das abscissas representa a resistência padronizada pela altura (R/altura). Por sua vez, o eixo das ordenadas é representado pela reatância padronizada pela altura (Xc/altura).

Todos os valores brutos obtidos por meio da análise da impedância bioelétrica serão diretamente registrados no sistema REDCap. Posteriormente, uma auditoria dos dados será realizada, comparando os valores registrados com os dados exportados diretamente do dispositivo utilizado para uma planilha Excel. Levando em consideração a idade, o sexo e a etnia de cada participante, os valores brutos serão aplicados em fórmulas específicas para calcular os resultados dos parâmetros indiretos da BIA. Esses resultados serão então confrontados com os dados do aparelho.

Força de preensão palmar

A força de preensão palmar será medida utilizando o aparelho Charder MG 4800® (Charder Medical, n° 103, rua Guozhong, Taichung, 41262, Taiwan), seguindo a técnica descrita e adotada pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (47). A aferição será conduzida enquanto o participante da pesquisa estiver em posição ortostática, com as pernas levemente abduzidas, os pés alinhados ao quadril e os joelhos discretamente fletidos. A mão que será testada ficará estendida ao lado do corpo, de modo que nem a mão nem o dinamômetro entrem em contato com o corpo.

O processo envolve as seguintes etapas: coleta de informações pré-teste, preparação e aquecimento, realização de um teste prático e execução do teste. Os dados coletados antes do teste têm como objetivo avaliar a presença de condições que contraindicariam a realização do procedimento em uma ou ambas as mãos. Três condições contraindicam a realização do exame: a presença de limitações visíveis nas mãos, identificadas pelo pesquisador; histórico de cirurgia nas mãos ou pulsos nos últimos três meses; e, adicionalmente, o participante será questionado se existe algum motivo pelo qual ele não deveria testar alguma das mãos. Se houver uma resposta afirmativa, o membro correspondente não será testado.

No segundo passo, os participantes receberão orientações para realizar um aquecimento, que consiste em executar movimentos de sacudir as mãos pelo menos três vezes e dobrar e esticar os dedos pelo menos três vezes.

Na etapa subsequente, o pesquisador realizará uma demonstração prática de como o teste é realizado. Posteriormente, o participante será conduzido em um teste prático utilizando uma

força submáxima, com o intuito de assegurar que o participante compreenda adequadamente a técnica de realização.

Por fim, o teste será conduzido pelo pesquisador. Serão realizadas e registradas três medições para cada membro, com um intervalo de um minuto entre cada medição no mesmo membro. A média das três medições para cada membro será utilizada para a análise estatística.

Os critérios diagnósticos endossados pela *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)(48) serão utilizados para caracterizar sarcopenia e consistem em: índice de massa muscular esquelética (aSMMI) $< 6,42 \text{ kg/m}^2$ em mulheres e $< 8,87 \text{ kg/m}^2$ em homens, associado a força de preensão palmar $< 20 \text{ kg}$ nas mulheres e $< 30 \text{ kg}$ nos homens (49). O tempo total estimado do teste é de 10 minutos.

Dados coletados do prontuário médico eletrônico

De acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após a obtenção do consentimento do participante, serão coletados do prontuário médico exclusivamente os seguintes dados:

1. Idade, sexo, etnia autodeclarada, hábitos de vida (consumo de tabaco e álcool, atividade física e hábitos alimentares), comorbidades e medicamentos em uso;
2. Dados antropométricos e pressão arterial aferidos pela equipe de enfermagem no dia da consulta;
3. Resultados da última prova de função pulmonar, avaliados por espirometria ou pletismografia: volume respiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), Capacidade Vital Forçada (CVF) e a relação VEF_1/CVF ;
4. Informações sobre as classes de mutações de FC;
5. Número de exacerbações infecciosas no último ano;
6. Resultados de exames laboratoriais disponíveis, tais como aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama-glutamilttransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações, amilase, lipase, albumina, ureia, creatinina, creatinofosfoquinase, ácido úrico, sódio, potássio, cálcio, hemograma, colesterol total e frações, glicemia, hemoglobina glicosilada, TSH, T4 livre, 25-hidroxi vitamina D, vitamina A, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, proteína C reativa.

Como parte deste projeto de pesquisa, não serão solicitados novos exames complementares. Os exames mencionados anteriormente fazem parte da rotina de acompanhamento do ambulatório ou são solicitados pela equipe assistente de acordo com outras indicações clínicas.

Espirometria

Alguns fatores podem influenciar no resultado final do exame espirométrico, por isso recomenda-se de rotina que antes da realização da espirometria o avaliador certifique-se de que

o participante não tenha apresentado infecção respiratória nas últimas três semanas, tenha suspenso o uso de broncodilatadores de ação rápida até quatro horas antes do teste e 12 horas antes em caso de broncodilatadores de ação prolongada, não tenha ingerido chá ou café até seis horas antes do teste, não tenha fumado cigarro por pelo menos duas horas antes, não tenha ingerido álcool nas últimas quatro horas e não tenha realizado refeições volumosas no período de uma hora anterior ao exame. Todos estes fatores são checados rotineiramente pelos técnicos treinados que realizam as espirometrias em nosso serviço.

O aparelho utilizado é o pneumotacógrafo Koko®, modelo Sx e seu programa *Koko PFT System*® (PDS Instrumentation Incorporation, Louisville, Colorado, EUA), que é diariamente calibrado após a inserção de dados sobre as condições ambientais, que incluem: temperatura em graus centígrados (°C), pressão atmosférica em milímetros de mercúrio (mmHg) e umidade relativa do ar em porcentagem (%).

Todas as espirometrias são realizadas utilizando o mesmo aparelho, por um dos três membros da equipe de profissionais tecnicamente capacitada, no horário entre 8h00 e 17h00. O exame é realizado após orientação detalhada sobre todos os procedimentos, com o indivíduo na posição sentada e com tórax ereto e após dez minutos de repouso, segundo as normas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (50). Em todas as espirometrias são obtidas curva fluxo-volume e curva volume-tempo, simultaneamente. São realizadas pelo menos três curvas aceitáveis e duas reproduzíveis no momento do exame. As curvas são consideradas aceitáveis quando os seguintes critérios são preenchidos:

1. Início abrupto e sem hesitação, com volume retroextrapolado menor que 5% da capacidade vital forçada (CVF) ou menor que 150 ml, o que for maior; e ainda, apresentar uma diferença no pico de fluxo expiratório (PFE) menor que 10% ou menor do que 0,5 L/s entre as manobras obtidas, também levando em consideração o maior valor entre eles.

2. Duração da expiração forçada de pelo menos seis segundos ou a obtenção de platô no último segundo na curva volume-tempo.

3. Ausência de artefatos como tosse, fechamento da glote, fim precipitado, esforço variável, vazamento e peça bucal obstruída.

Após serem julgadas aceitáveis, as curvas são consideradas reproduzíveis quando houver variação menor que 0,15 entre os valores de VEF₁ e CVF.

Análise estatística

Com relação as variáveis dependentes, o desfecho primário envolverá a avaliação da associação entre o ângulo de fase da análise de impedância bioelétrica corporal, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) medido por espirometria ou pletismografia e os níveis séricos de proteína C reativa em adultos com Fibrose Cística.

Os desfechos secundários incluirão: Capacidade Vital Forçada (CVF), relação VEF₁/CVF, resistência (R), reatância (Xc), massa gorda (FM), massa livre de gordura (FFM), massa muscular

esquelética (SMM), massa muscular apendicular (aSMM), índice de massa muscular esquelética (aSMMI), água corporal total (TBW), água intracelular (ICW), água extracelular (ECW), análise vetorial de impedância bioelétrica (BIVA), força de preensão palmar, diagnóstico de sarcopenia, presença de infecção crônica pulmonar, classe de mutação da Fibrose Cística e número de exacerbações no último ano.

As variáveis independentes (preditores) englobarão fatores como ângulo de fase, índice de massa corporal (IMC), sexo, idade, bem como informações sobre hábitos de vida, como atividade física e tabagismo, e o tempo decorrido desde o diagnóstico da doença. Os dados serão descritos e resumidos através de médias, desvios-padrão, medianas e intervalos de confiança, conforme apropriado.

A comparação das variáveis contínuas será realizada entre os grupos definidos pelos tercís de ângulo de fase, utilizando o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney, dependendo da distribuição dos dados. A normalidade da distribuição das variáveis será avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. Para controlar possíveis variáveis de confusão, serão empregados modelos de regressão multivariável.

Análises de correlação serão conduzidas para avaliar as associações entre o ângulo de fase e as variáveis de interesse, tais como as provas de função pulmonar e os níveis séricos de proteína C reativa. Além disso, análises de regressão múltipla serão aplicadas para identificar potenciais fatores de confusão dentro dos tercís de ângulo de fase. Será adotado $p < 0,05$ como nível de significância.

Limitações

Possíveis limitações incluem: amostragem de conveniência; tamanho amostral; seleção de participantes de um centro terciário único; participantes com diferentes estágios de evolução de doença; utilização parcial de dados secundários. Além disso, variações individuais na hidratação, comorbidades e outros fatores ainda desconhecidos podem influenciar os resultados da pesquisa.

RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se encontrar correlação positiva entre o ângulo de fase da impedância bioelétrica corporal e o VEF₁ obtido por espirometria ou pletismografia, sugerindo que o ângulo de fase pode ser uma ferramenta simples, barata e não invasiva com capacidade de prever a função pulmonar. Espera-se encontrar correlação inversa entre o ângulo de fase e o nível sérico de proteína C reativa, reforçando o papel do ângulo de fase como preditor de estado inflamatório sistêmico.

Em adição, espera-se que o ângulo de fase apresente correlação positiva com a massa magra, um indicador importante da composição corporal, e correlação negativa com a massa gorda, uma medida que pode refletir a subnutrição ou o acúmulo de gordura visceral.

AValiação CRÍTICA DOS RISCOS E BENEFÍCIOS

Riscos associados à realização da impedância bioelétrica

Os procedimentos de avaliação da composição corporal por meio da impedância bioelétrica corporal são geralmente considerados seguros e não invasivos. No entanto, possíveis riscos podem incluir: desconforto por ficar dez minutos deitado na maca antes de fazer o exame, incômodo durante a colocação ou remoção dos eletrodos, manifestações cutâneas leves, tais como eritema ou irritação na área onde os eletrodos são aplicados. Em casos raros podem ocorrer reações alérgicas aos materiais dos eletrodos. Além disso, existe um risco potencial de interferência com dispositivos cardíacos implantados. Também são relevantes os riscos associados com resultados imprecisos devido a variações individuais e técnica de realização inadequada. Finalmente, é importante considerar a restrição ética da aplicação em mulheres grávidas.

Para minimizar esses riscos potenciais, os procedimentos serão executados por profissionais capacitados, seguindo protocolos padronizados e respeitando a autonomia e a integridade física e emocional dos participantes. Além disso, é importante ressaltar que a análise não será conduzida em gestantes ou em indivíduos com dispositivos cardíacos implantados. Na eventualidade de ocorrer algum evento adverso associado ao procedimento, será garantido ao participante de pesquisa o acesso integral, gratuito e por tempo indeterminado ao tratamento das complicações.

Riscos associados à realização da força de preensão palmar

De maneira geral, os riscos associados a um teste de força de preensão palmar são considerados baixos e temporários, devido à sua natureza simples e não invasiva. No entanto, possíveis riscos podem incluir: desconforto ou leve sensação de dor ao exercer pressão no dispositivo, assim como a ocorrência temporária de fadiga muscular na área da mão e do antebraço. Em casos raros, a aplicação excessiva ou inadequada de força poderia resultar em lesões nos músculos ou tendões da mão e antebraço, ou até mesmo agravar condições preexistentes, como lesões musculares, tendinosas ou articulares.

Para mitigar esses potenciais riscos, estabelecemos critérios claros para a realização do teste. Indivíduos que tenham passado por cirurgias nas mãos nos últimos três meses, que apresentem doenças crônicas nas mãos ou braços, ou que optem por não se submeter ao teste, não serão incluídos na avaliação. Ademais, o procedimento será explicado detalhadamente antes da sua realização, incluindo uma demonstração prévia aos participantes, assegurando sua compreensão. Outra medida de segurança será a realização do teste de forma supervisionada, de forma a minimizar os riscos associados.

Riscos associados ao acesso ao prontuário eletrônico

Um aspecto importante deste estudo reside na aquisição de determinados dados do prontuário médico. Com o propósito de assegurar a integridade e transparência, foi delineado de

forma explícita as informações a serem coletadas do prontuário, já previamente citadas. A coleta de informações provenientes do prontuário médico está associada a certos riscos, notadamente o de violação do sigilo. A fim de mitigar esse risco, serão asseguradas restrições de acesso ao prontuário apenas pela equipe de pesquisa. Outro risco se relaciona à precisão das informações, podendo impactar a qualidade dos dados empregados na investigação. Com vistas a atenuar esses potenciais riscos, os dados passarão por auditoria e verificações repetidas, a fim de assegurar sua exatidão. De forma a resguardar a privacidade dos participantes da pesquisa, serão implementadas medidas robustas de proteção de dados. Em adição, o acesso ao prontuário ocorrerá apenas após o adequado consentimento do participante, como previsto no TCLE. Cumpre ressaltar que somente os dados previamente descritos serão coletados, e serão utilizados apenas com as finalidades descritas neste projeto de pesquisa.

Outros riscos

No que diz respeito ao risco de o participante da pesquisa experimentar desconforto durante as interações com a equipe de pesquisa, asseguramos que o ambiente será cordial e acolhedor, com o objetivo de fomentar um espaço propício para que o participante se sinta à vontade durante as interações. Adicionalmente, antecedendo a execução dos procedimentos propostos, serão fornecidas explicações pormenorizadas sobre a metodologia a ser empregada. Nos comprometemos a empregar esforços substanciais para garantir o conforto, privacidade e a confidencialidade do participante.

No decorrer da condução de estudos clínicos, também existe o risco de ocorrência de conflitos de interesse, comprometendo a ética e validade do estudo, e colocando o participante sob risco. Desta forma, garantimos não haver quaisquer formas de conflito de interesse, sejam de natureza financeira, profissional ou pessoal, entre os pesquisadores, os participantes da pesquisa ou a instituição proponente. Asseguramos a autonomia dos pesquisadores, proporcionando a proteção dos direitos dos participantes e a garantia da validade dos resultados. Em adição, o projeto de pesquisa será submetido a um Comitê de Ética em Pesquisa independente, responsável por sua revisão e aprovação.

Confidencialidade e privacidade dos dados

Para garantir a confidencialidade e a privacidade dos dados dos participantes, será adotado um robusto conjunto de medidas de segurança. Utilizaremos uma plataforma de coleta de dados altamente segura, com ênfase na preservação da integridade dos dados. A instância FMRP do REDCap, que será utilizada para coleta de dados, incorpora redundâncias de segurança para garantir que o acesso seja estritamente restrito aos membros autorizados da equipe de pesquisa.

Em adição, somente o pesquisador principal terá acesso à ferramenta de exportação, de forma a garantir que não haja vazamento de informações que possibilitem a identificação dos

participantes. O acesso ao prontuário médico será realizado conforme os mais altos padrões éticos, aderindo rigidamente aos dados especificados por este protocolo de pesquisa.

Finalmente, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido delineará com clareza os procedimentos, riscos potenciais, possíveis benefícios e as garantias de confidencialidade implementadas. Em conformidade, comprometemo-nos a não divulgar quaisquer informações que possam permitir a identificação dos participantes em quaisquer publicações resultantes deste estudo.

Benefícios

Com relação aos benefícios diretos, a participação no estudo poderá permitir aos participantes uma avaliação mais abrangente de seu estado de saúde. Os participantes terão acesso a informações sobre sua composição corporal e força muscular, que têm o potencial de oferecer percepções valiosas sobre sua condição de saúde. Esses resultados podem servir como estímulo para a adoção de hábitos de vida mais saudáveis, além de possibilitar a implementação de intervenções clínicas direcionadas e personalizadas.

Quanto aos benefícios indiretos, este estudo poderá fornecer informações importantes sobre a relação entre o ângulo de fase e a função pulmonar em adultos com Fibrose Cística. Os procedimentos que serão empregados na pesquisa e os dados coletados têm o potencial de agregar valor à avaliação e ao acompanhamento clínico, além de embasar condutas de forma mais sólida.

Uma das contribuições esperadas reside na possibilidade de auxiliar no estabelecimento de parâmetros e diretrizes para a aplicação do ângulo de fase na prática clínica. Isso, por sua vez, oferecerá um recurso adicional que poderá auxiliar no monitoramento de adultos com Fibrose Cística.

Além do mais, os resultados deste estudo fornecerão dados atualizados e pertinentes relacionados à composição corporal, força de preensão palmar e estado nutricional de adultos com Fibrose Cística.

Por último, o projeto aqui proposto é inédito. Com base nas evidências resumidas na revisão bibliográfica, identificamos uma importante lacuna na literatura. Até o momento, desconhecemos outros estudos que tenham realizado uma investigação longitudinal do ângulo de fase em adultos com Fibrose Cística, tampouco investigado a existência de medidas de associação entre o ângulo de fase, testes de função pulmonar e marcadores inflamatórios.

Desta forma, acreditamos que este projeto de pesquisa poderá estimular a realização de outros estudos que explorem a conexão entre o ângulo de fase e outros desfechos clínicos pertinentes em indivíduos com Fibrose Cística, tais como qualidade de vida, resposta aos tratamentos e prognóstico clínico.

CRONOGRAMA

Conforme delineado no protocolo experimental, este projeto propõe a condução de um estudo analítico, observacional, prospectivo, seguindo um modelo de coorte. Após a apreciação e aprovação deste projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), será dado início à coleta longitudinal de dados, que se estenderá por um período de 5 anos a partir da data do primeiro recrutamento, programado para o dia 02/10/2023.

A análise dos dados coletados e a redação de artigos científicos para divulgação dos resultados será iniciada 6 meses após o primeiro recrutamento. Após a conclusão da fase de coleta de dados de 5 anos, está programado um ano adicional para a análise dos dados e a preparação dos resultados para publicação.

Identificação da etapa	Início (dd/mm/aaaa)	Término (dd/mm/aaaa)
Revisão da literatura	01/01/2023	01/10/2029
Submissão ao CEP e apreciação ética	28/08/2023	01/10/2023
Coleta de dados	02/10/2023	01/10/2028
Análise dos dados coletados	02/04/2024	01/10/2029
Redação artigos científicos	02/10/2024	01/10/2029

Tabela 1: Cronograma da pesquisa

ORÇAMENTO

Os procedimentos delineados neste estudo serão realizados durante às avaliações nutricionais de rotina conduzidas no ambulatório FCA. Desta forma, a condução desta pesquisa não irá interferir no funcionamento e agendamento habitual do ambulatório, bem como não implicará na necessidade de marcação de consultas adicionais. De maneira semelhante, a condução deste estudo não implicará em solicitações adicionais de exames laboratoriais ou testes de função pulmonar.

Os equipamentos que serão utilizados na execução dos procedimentos propostos neste estudo - impedância bioelétrica corporal e força de prensão palmar - já fazem parte do patrimônio da Divisão de Nutrologia do Departamento de Clínica Médica do HCFMRP-USP. Estes equipamentos são destinados especificamente para fins de pesquisa, não sendo utilizados com finalidade assistencial. Dessa forma, não há custos adicionais associados ao uso destes equipamentos neste projeto.

As despesas decorrentes desta pesquisa se limitam à aquisição dos insumos necessários para a execução da impedância bioelétrica corporal (conforme detalhado no orçamento abaixo, subitem 'insumos'), assim como as despesas relacionados à impressão dos Termos de

ÂNGULO DE FASE DA IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA, FUNÇÃO PULMONAR E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA EM ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O ônus da pesquisa será arcado pelos pesquisadores com recursos próprios.

	Descrição e custo por unidade		Unidades/ano	R\$/ano	R\$/5 anos
Insumos	Eletrodo COVIDIEN Kendall 200, Meditrace - pacote 100 Un	R\$ 56,75	13	R\$ 737,75	R\$ 3688,75
	Aparelho de barbear 2 lâminas 240 Un	R\$ 319,00	0,4	R\$ 127,60	R\$ 638,00
Material escritório	Papel sulfite - pacote 500 folhas	R\$ 25,00	1	R\$ 25,00	R\$ 125,00
	Cartucho de impressora HP 670	R\$ 59,90	1	R\$ 59,90	R\$ 299,50
			Total	R\$ 822,65	R\$ 4751,25

Tabela 2: Orçamento da pesquisa

CONTRIBUIÇÃO DOS MEMBROS DA EQUIPE DA PESQUISA

Docentes orientadores

Prof.^a Dr.^a Andrea de Cássia Vernier Antunes Cetlin

Professora Dra. Vivian Marques Miguel Suen

Atividades: orientação na autoria e condução do projeto de pesquisa

Pesquisador principal

Gustavo Santos Paiva Laender Moura

Atividades: autoria do Projeto de Pesquisa e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; submissão do Projeto de Pesquisa na Plataforma Brasil e plataforma ReBEC; construção dos instrumentos de coleta de dados na instância FMRP REDCap; coleta de dados secundários no prontuário eletrônico.

Pesquisadora colaboradora

Amanda Marcelo Bono Nishida

Atividades: realização dos procedimentos propostos neste estudo: impedância bioelétrica corporal e força de preensão palmar; inserção dos resultados destes procedimentos no REDCap.

Instituição proponente:

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo

INDEXAÇÃO

Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) / Medical Subject Headings (MESH):

ID do descritor	DeCS	MESH
D003550	Fibrose Cística	Cystic Fibrosis

ÂNGULO DE FASE DA IMPEDÂNCIA BIOELÉTRICA, FUNÇÃO PULMONAR E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA EM ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO

D012129	Testes de Função Pulmonar	Pulmonary Function Test
D017097	Impedância Bioelétrica	Bioelectrical Impedance
D007249	Inflamação	Inflammation
D001823	Composição Corporal	Body Composition
D018737	Força de Preensão da Mão	Hand Strength

Tabela 3: Indexação das palavras-chave pelo DeCS e MESH

National Cancer Institute Thesaurus (NCIT)

Código	NCIT
C2975	Cystic Fibrosis
C38081	Pulmonary Function Test
C43545	Bioelectrical Impedance
C3137	Inflammation
C62351	Physical Composition
C139210	Grip Strength

Tabela 4: Indexação das palavras-chave pelo NCIT

REFERÊNCIAS

1. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Seminar Cystic fibrosis. The Lancet [Internet]. 2021;397(10290):2195–211. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32542-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32542-3)
2. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. JPEN J Parenter Enteral Nutr [Internet]. 2006;30(4):309–16. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L44975838&from=export>
3. Holt TL, Cui C, Thomas BJ, Ward LC, Quirk PC, Crawford D, et al. Clinical applicability of bioelectric impedance to measure body composition in health and disease. Nutrition [Internet]. 1994;10(3):221–4. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L24232305&from=export>
4. Junge S, Stein L, Schlüter K, Hoyng C. Phase angle (PA) from bioelectrical impedance analysis (BIA) in children with cystic fibrosis (CF). Journal of Cystic Fibrosis [Internet]. 2012;11:S121. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70793068&from=export>
5. Hollander-Kraaijeveld F, Lindeman Y, De Roos N, Burghard M, Van De Graaf ED, Heijerman H. Anthropometric parameters and pulmonary function: evaluation of body composition in cystic fibrosis. South African Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 2021;34(3):117.

Disponível em:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636086646&from=export>

6. Ballinger K, Daniels T, Pearson C. Prevalence of hidden obesity in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2020;19:S16. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006056738&from=export>
7. Sills D, Mitchell-Whyte M, Dewar J, Barr H. Normal weight obesity in cystic fibrosis is associated with glucose tolerance irregularities in cystic fibrosis at a UK adult cystic fibrosis centre. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2020;19:S16. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006056758&from=export>
8. Vukic Dugac A, Ladic A, Tanackovic L, Dobric LT, Crnogorac IK, Dobric A, et al. Association of body composition and lung function in adult patients with cystic fibrosis - data from Croatia. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2020;19:S47. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006056831&from=export>
9. Sills D, Mitchell-Whyte M, Dewar J, Barr H. Evaluation of body composition measures in cystic fibrosis: moving beyond body mass index for assessing nutritional status. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2020;19:S134. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006057037&from=export>
10. Hollander-Kraaijeveld FM, Lindeman Y, de Roos NM, Burghard M, van de Graaf EA, Heijerman HGM. Non-fasting bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis: Implications for clinical practice and research. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2020;19(1):153–8. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002067296&from=export>
11. Morlino D, Cuccurullo I, Speranza E, Sammarco R, Mobilia S, Di Vincenzo O, et al. Evaluation of body composition in adolescent patients with cystic fibrosis (CF). *Clinical Nutrition* [Internet]. 2018;37:S121. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001040718&from=export>
12. Stauffer K, Halilbasic E, Hillebrand P, Harm S, Schwarz S, Jaksch P, et al. Impact of nutritional status on pulmonary function after lung transplantation for cystic fibrosis. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2018;6(7):1049–55. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L622315535&from=export>
13. Dierich MG, Geldmacher H, Fuehner T, Simon A, Welte T, Gottlieb J. Effect of a 3 week in-patient rehabilitation program following lung transplantation on body composition and exercise performance. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010;181(1). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70841765&from=export>

14. De Marchis M, Ciarnella M, Federici A, Di Giovanni D, Fiocchi AG, Bella S. Evaluation of nutritional status through bioimpedance analysis in a group of Cystic Fibrosis patients. *Clinica Terapeutica* [Internet]. 2022;173(5):471–4. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2020821492&from=export>
15. Sheibani L, Wilson P, Watson D, Shafi N. The association between body composition and respiratory outcomes for patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2021;20:S92. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2012504442&from=export>
16. Elborn JS, O'Neill K, Johnston E, Bradley JM, Rowan S, Reid A, et al. Increased systemic inflammation in cystic fibrosis (CF) is associated with deterioration in lung clearance index (LCI). *European Respiratory Journal* [Internet]. 2014;44. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71851084&from=export>
17. Ngan DA, Wilcox PG, Aldaabil M, Li Y, Leipsic JA, Sin DD, et al. The relationship of systemic inflammation to prior hospitalization in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2012;3. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L51865192&from=export>
18. Dufresne V, Knoop C, Van Muylem A, Malfroot A, Lamotte M, Opdekamp C, et al. Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2009;180(2):153–8. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L355026306&from=export>
19. Ionescu AA, Mickleborough TD, Bolton CE, Lindley MR, Nixon LS, Dunseath G, et al. The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2006;5(2):105–12. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L43592040&from=export>
20. Albon D, Zhang L, Patrie J, Jones M, Li ZG, Noonan E, et al. Association between Cystic Fibrosis exacerbations, lung function, T2 inflammation and microbiological colonization. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* [Internet]. 2023;19(1). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2021874026&from=export>
21. Wainwright CE. Airway inflammation and lung function in cystic fibrosis. *Respirology* [Internet]. 2023;28(6):509–10. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2022867001&from=export>
22. Diemer S, Sahl C, Wennerberg E, Pålman L. Is abnormal glucose tolerance driving lung inflammation in cystic fibrosis? *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. 2023;22:S123–4. Disponível em:

- <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2025007151&from=export>
23. Cook DP, Thomas CM, Wu AY, Rusznak M, Zhang J, Zhou W, et al. Cystic Fibrosis Reprograms Airway Epithelial IL-33 Release and Licenses IL-33-Dependent Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2023;207(11):1486–97. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L640863823&from=export>
 24. Rehman T, Welsh MJ. Inflammation as a Regulator of the Airway Surface Liquid pH in Cystic Fibrosis. *Cells* [Internet]. 2023;12(8). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2023005342&from=export>
 25. Bonhiver R, Bricmont N, Pirotte M, Wuidart MA, Pirson J, Boboli H, et al. Ciliary dyskinesia might be secondary to chronic inflammation in cystic fibrosis. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2023;40(2):137. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2022793631&from=export>
 26. Dhôte T, Martin C, Pesenti L, Saraceni-Tasso G, Andrieu M, Many S, et al. Phenotyping of circulating neutrophil subpopulations in cystic fibrosis patients is indicative of a sub-acute inflammation even under clinical stable conditions. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2023;40(2):140. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2022793654&from=export>
 27. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: Phase angle and impedance ratio. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2017;20(5):330–9. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616479694&from=export>
 28. Fu L, Ren Z, Liu X, Wu N, Zhao K, Luo G, et al. Reference Data of Phase Angle Using Bioelectrical Impedance Analysis in Overweight and Obese Chinese. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2018312491&from=export>
 29. Akamatsu Y, Kusakabe T, Arai H, Yamamoto Y, Nakao K, Ikeue K, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis is a useful indicator of muscle quality. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2022;13(1):180–9. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014328393&from=export>
 30. di Vincenzo O, Marra M, Sacco AM, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2021;40(9):5238–48. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2014321825&from=export>

31. Siddiqui NI, Khan SA, Shoeb M, Bose S. Anthropometric predictors of Bio-impedance analysis (BIA) phase angle in healthy adults. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* [Internet]. 2016;10(6):CC01–4. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L610600991&from=export>
32. Satish Kumar NS, Aswini Dutt R. Phase angle measurement in pulmonary tuberculosis patients and control subjects using bio-impedance analysis. *Indian Journal of Tuberculosis* [Internet]. 2014;61(3):224–31. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L600503879&from=export>
33. Almeida AI, Ferreira C, Grillo IM, Camilo M, Ravasco P. Bioelectrical impedance analysis (BIA) and phase angle: How relevant in cancer? *FASEB Journal* [Internet]. 2013;27. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71154195&from=export>
34. Ringaitiene D, Gineityte D, Vicka V, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Preoperative phase angle: Relation with outcome after cardiac surgery. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2015;34:S224. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72147373&from=export>
35. Yu B, Park KB, Park JY, Lee SS, Kwon OK, Chung HY. Bioelectrical impedance analysis for prediction of early complications after gastrectomy in elderly patients with gastric cancer: The phase angle measured using bioelectrical impedance analysis. *J Gastric Cancer* [Internet]. 2019;19(3):278–89. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002747608&from=export>
36. Belarmino G, Sala PC, Andraus W, Torrinhas RSM, Heymsfield SB, Gonzalez MC, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis as an independent predictive marker of mortality in cirrhosis. *HPB* [Internet]. 2016;18:e560–1. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72258667&from=export>
37. Lee H, An J, Lee D, Jeon M. A low phase angle measured with bioelectrical impedance analysis is associated with osteoporosis in hemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2019;34:a202. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631305651&from=export>
38. Kilic MK, Kizilarslanoglu MC, Arik G, Bolayir B, Kara O, Dogan Varan H, et al. Association of Bioelectrical Impedance Analysis-Derived Phase Angle and Sarcopenia in Older Adults. *Nutrition in Clinical Practice* [Internet]. 2017;32(1):103–9. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614319994&from=export>
39. Deniz O, Kaya S, Varan HD, Kizilarslanoglu MC, Göker B. Association between frailty and phase angle derived from bioelectrical impedance analysis among elderly patients. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2017;8:S97. Disponível em:

- <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618531920&from=export>
40. da Silva¹ BR, Orsso¹ CE, Gonzalez² MC, Sicchieri³ JMF, Mialich³ MS, Jordao³ AA, et al. Phase angle and cellular health: inflammation and oxidative damage [Internet]. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2022. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2020473495&from=export>
 41. Barrea L, Muscogiuri G, Aprano S, Vetrani C, de Alteriis G, Varcamonti L, et al. Phase angle as an easy diagnostic tool for the nutritionist in the evaluation of inflammatory changes during the active stage of a very low-calorie ketogenic diet. *Int J Obes*. 2022;46(9):1591–7.
 42. De Luis DA, Aller R, Romero E, Dueñas A, Perez Castrillon JL. Relation of phase angle tertiles with blood adipocytokines levels, insulin resistance and cardiovascular risk factors in obese women patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2010;14(6):521–6. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L359385251&from=export>
 43. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clinical Nutrition*. 2004;23(5):1226–43.
 44. Chabin X, Taghli-Lamalle O, Mulliez A, Bordachar P, Jean F, Futier E, et al. Bioimpedance analysis is safe in patients with implanted cardiac electronic devices. *Clinical Nutrition*. 2019;38(2):806–11.
 45. Di Vincenzo O, Marra M, Antognozzi V, Sammarco R, Ballarin G, Cioffi I, et al. Comparison of bioelectrical impedance analysis-derived phase angle in individuals with different weight status. *Nutrition*. 2023;108.
 46. Kerr A, Slater GJ, Byrne N. Impact of food and fluid intake on technical and biological measurement error in body composition assessment methods in athletes. *British Journal of Nutrition*. 2017;117(4):591–601.
 47. NHANES C. Muscle Strength Procedures Manual. 2011;(April):40.
 48. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
 49. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition*. 2017;36(1):49–64.
 50. Pereira C, Jansen J, Barreto S, Marinho J, Sulmonett N, RM D. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. "Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2002;28(3).

APÊNDICE A: PLANO DE GESTÃO DE DADOS

DMP ID: <https://doi.org/10.48321/D1N35S>

Título: Ângulo de fase da Impedância Bioelétrica, função pulmonar e inflamação sistêmica em adultos com Fibrose Cística: um estudo observacional prospectivo

Coleta de Dados

Que dados serão coletados ou criados?

1. Coleta secundária de dados a partir do prontuário médico:
 - a. perfil epidemiológico dos participantes da pesquisa: idade; sexo; etnia autodeclarada; hábitos de vida (consumo de tabaco e álcool, atividade física e hábitos alimentares); comorbidades e medicamentos em uso.
 - b. Resultados dos testes de função pulmonar, que podem incluir espirometria ou pletismografia: VEF₁, Capacidade Vital Forçada (CVF) e a relação VEF₁/CVF.
 - c. Presença de infecção pulmonar crônica, classes de mutação de Fibrose Cística e o número de exacerbações no último ano.
 - d. Exames laboratoriais, que incluem: aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama-glutamilttransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais e frações, amilase, lipase, albumina, ureia, creatinina, creatinofosfoquinase, ácido úrico, sódio, potássio, cálcio, hemograma, colesterol total e frações, glicemia, hemoglobina glicosilada, TSH, T4 livre, 25-hidroxi vitamina D, vitamina A, vitamina E, ácido fólico, vitamina B12, proteína C reativa.
 - e. Altura, peso e índice de massa corporal aferidos pela equipe de enfermagem na data da consulta
2. Coleta primária de dados:
 - a. Ângulo de fase obtido a partir da análise de impedância bioelétrica corporal, bem como as medidas da composição corporal avaliadas pelo mesmo método: impedância (Z), resistência (R), reatância (Xc), massa gorda (FM), massa livre de gordura (FFM), massa muscular esquelética (SMM), massa muscular apendicular (aSMM), índice de massa muscular esquelética (aSMMI), água corporal total (TBW), água intracelular (ICW) e água extracelular (ECW). Além disso, os dados também serão analisados usando a análise vetorial de impedância bioelétrica (BIVA).
 - b. Força de preensão palmar avaliada por dinamômetro
 - c. Prevalência de sarcopenia.
3. Correlação estatística entre o valor do ângulo de fase e:
 - a. Provas de função pulmonar obtidas a partir de espirometria ou pletismografia: VEF₁, Capacidade Vital Forçada (CVF) e a relação VEF₁/CVF.
 - b. Proteína C reativa sérica.

4. Medida de associação estatística entre o ângulo de fase e as medidas de composição corporal determinadas pela análise de impedância bioelétrica corporal com:
 - a. Resultados das provas de função pulmonar; presença de infecção crônica pulmonar; classe de mutação de FC; número de exacerbações no último ano;
 - b. Resultados dos exames laboratoriais previamente citados
 - c. Dados epidemiológicos previamente citados

Todos os dados coletados de fontes primárias ou secundárias serão inseridos diretamente no *Research Electronic Data Capture* (REDCap), e posteriormente exportados para repositório institucional, onde os dados serão mantidos por tempo indeterminado.

Como os dados serão coletados ou criados?

De forma a facilitar a categorização, os dados serão organizados no REDCap em instrumentos específicos. Em cada instrumento, haverá ao menos um campo específico para cada variável de interesse.

Será adotada a ontologia *National Cancer Institute Thesaurus* (NCIT), do *National Institute of Health* (NIH) para padronização da nomenclatura, de forma que os dados capturados serão inseridos em campos indexados a partir desta ontologia.

Serão adotadas as seguintes medidas para garantir a robustez e qualidade da coleta de dados: validação de dados, lógica condicional, validação de intervalos e valores, controle de qualidade em tempo real, registros de auditoria e regras para a qualidade dos dados.

Será utilizado a ferramenta de *logging* do REDCap, que possibilita rastrear todas as operações, modificações e interações relacionadas aos dados através de: registro detalhado das atividades dos usuários; rastreabilidade das alterações feitas nos dados; identificação de falhas na coleta de dados, como dados *missing* ou *nonsense*. Isso visa garantir a transparência, segurança e integridade dos dados coletados.

Quanto aos dados primários:

1. Metodologia da coleta primária de dados:

- a. A impedância bioelétrica corporal será realizada seguindo as condições padronizadas recomendadas pela *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, utilizando o dispositivo *Medical Body Composition Analyzer - seca®* mBCA 525. A impedância (Z) será quantificada usando uma corrente de 100 μ A em frequências de 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200 e 500 kHz. Por sua vez, o ângulo de fase será determinado na frequência de 50 kHz;
- b. A força de prensão palmar será medida utilizando o aparelho Charder MG 4800® (Charder Medical, n° 103, rua Guozhong, Taichung, 41262, Taiwan), seguindo a técnica descrita e adotada pelo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES).

2. Qualidade e auditoria dos dados:

- a. A captura no REDCap demandará inserção dupla dos dados, de forma a aumentar a robustez da coleta, evitando erros de digitação;
- b. Os dados capturados no REDCap serão confrontados com os dados exportados em planilha Excel diretamente pelo aparelho de impedância bioelétrica corporal.

Quanto aos dados secundários:

1. Metodologia da coleta secundária de dados: os dados serão inseridos no REDCap a partir do prontuário médico eletrônico.
2. Qualidade e auditoria dos dados: haverá auditoria dos dados capturados, utilizando ferramentas para confrontar os dados inseridos no REDCap com os presentes no prontuário médico.

Documentação e Metadados

Que documentação e metadados irão acompanhar os dados?

Os dados serão acompanhados dos metadados relevantes, segundo critério do Dublin Core, e incluirão: título do dado, identificador único, data de criação, data de modificação, unidade de medida correspondente.

Conformidade Ética e Legal

Como serão tratadas as questões éticas e legais?

O projeto será submetido a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, e iniciado apenas após sua aprovação. O estudo será conduzido de acordo com a Resolução 466/2012, Boas Práticas para Pesquisa Clínicas e registrado na plataforma ReBEC. Os participantes só serão incluídos após adequada obtenção do consentimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nos instrumentos de coleta de dados, todos os campos que contenham informações sensíveis que permitem a identificação dos participantes de pesquisa serão marcados como campos "identificadores", impedindo sua exportação. Essa ferramenta garante a manutenção da anonimidade dos participantes da pesquisa.

Como serão tratadas as questões de direito e propriedade intelectual do autor?

Adotaremos as regulações da Política para Propriedade Intelectual da FAPESP (Portaria PR nº77/2022) e da Lei nº 9.610/1998 sobre direitos autorais. Desta forma, a equipe de pesquisa será a titular dos direitos autorais, que, no entanto, poderão ser transferidos para a editora no momento da publicação, a depender das políticas editoriais.

Armazenamento, Backup, Responsabilidade e Recursos

Como os dados serão armazenados e como serão realizadas as cópias de segurança durante a pesquisa?

Todos os dados da pesquisa serão coletados diretamente no *Research Electronic Data Capture* (REDCap), na instância da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), e armazenados em servidor na nuvem USP (MySQL), com backups internos automáticos e backups diários no google drive institucional, além de proteção por firewall.

A instância FMRP REDCap conta com o espaço de armazenamento necessário para a coleta de dados, bem como ferramentas de recuperação dos dados em caso de incidentes que resultem na perda de dados.

Como serão tratadas as questões de acesso e segurança?

O sistema conta com ferramentas de autenticação robusta, controle de acesso, criptografia de dados, auditoria e registro de atividades, garantindo a segurança e rastreabilidade dos dados.

Quem será responsável pelo gerenciamento dos dados?

O pesquisador principal será responsável pelo gerenciamento dos dados, contando com auditoria da equipe técnica da FMRP-USP.

Que recursos serão necessários para manter esse plano?

Os recursos de hardware, software e equipe técnica disponibilizados pela FMRP-USP são suficientes para a gestão e armazenamento dos dados.

Seleção, Preservação e Compartilhamento

Que dados são de longo prazo e precisarão ser mantidos, compartilhados e/ou preservados?

Após o término da pesquisa, todos os dados não identificáveis serão exportados para Repositório USP.

Qual o plano para preservação de longo prazo para o conjunto de dados?

Os dados não identificáveis serão preservados indefinidamente em repositório institucional.

Como os dados serão compartilhados?

Os dados não identificáveis serão disponibilizados no repositório USP, com finalidade de colaboração com a comunidade científica e auditoria dos resultados.

É necessária alguma restrição no compartilhamento dos dados?

Os dados que permitem identificação dos participantes da pesquisa não serão tornados públicos ou exportados para o repositório de dados USP, em conformidade com a Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais, Lei nº 13.709/2018.