

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cyproheptadine for appetite stimulation in cystic fibrosis

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de ciproheptadina para estímulo do apetite na fibrose cística

Matias Epifanio¹, Paulo C. Marostica¹, Rita Mattiello², Larissa Feix³, Regina Nejedlo⁴, Gilberto B. Fischer⁵, Renato T. Stein⁶

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi determinar se a administração de ciproheptadina é capaz de induzir ganho de peso em pacientes com fibrose cística.

Métodos: Foi realizado um estudo duplo-cego, controlado com placebo em dois centros no Brasil. Vinte e cinco pacientes com fibrose cística entre 5 e 18 anos completaram o estudo. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, para receber ciproheptadina 4 mg três vezes por dia durante 12 semanas ou placebo. Todos os dados foram coletados no início e no final do período de estudo e incluíram peso, altura e espirometria.

Resultados: O ganho de peso médio foi de 0,67 kg e 1,61 kg nos grupos placebo e ciproheptadina, respectivamente ($p = 0,036$). O índice de massa corporal (IMC) diminuiu 0,07 kg/m² no grupo placebo e aumentou 0,46 kg/m² no grupo intervenção ($p = 0,027$). A mudança no IMC para a idade (escore z) foi de -0,19 no grupo placebo e 0,20 no grupo ciproheptadina ($p = 0,003$). O IMC escore z diminuiu 0,19 no grupo placebo e aumentou 0,2 no grupo ciproheptadina ($p = 0,003$). Alterações na função pulmonar não foram estatisticamente diferentes.

Conclusão: O uso de ciproheptadina em pacientes com fibrose cística foi bem tolerado, apresentando um ganho de peso significativo e um aumento no IMC após 12 semanas. Foi encontrado um tamanho de efeito clinicamente relevante para o peso/idade (escore z) e IMC para idade (escore z). Tais achados sugerem que a prescrição de ciproheptadina pode ser uma abordagem alternativa para pacientes que precisam de suporte nutricional por um curto período de tempo.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(2):155-60: Ciproheptadina, ganho de peso, fibrose cística, estimulante do apetite.

Abstract

Objective: To determine whether the administration of cyproheptadine was able to induce weight gain in patients with cystic fibrosis.

Methods: We performed a double-blind, placebo-controlled trial in two centers in Brazil. Twenty-five patients with cystic fibrosis between 5 and 18 years completed the study. Patients were randomized into two groups, to receive either cyproheptadine 4 mg three times per day for 12 weeks or placebo. All data were collected at the beginning and at the end of the study period and included weight, height and spirometry.

Results: Average weight gain was 0.67 kg in the placebo group and 1.61 kg in the cyproheptadine group ($p = 0.036$). Body mass index (BMI) decreased 0.07 kg/m² in the placebo group and increased 0.46 kg/m² in the intervention group ($p = 0.027$). The change in BMI for age (z score) was -0.19 in the placebo group and +0.20 in the cyproheptadine group ($p = 0.003$). BMI z score decreased 0.19 in the placebo group and increased 0.2 in the cyproheptadine group ($p = 0.003$). Changes in pulmonary function were not statistically different.

Conclusion: Use of cyproheptadine in cystic fibrosis patients was well tolerated, showing a significant weight gain and a significant increase in BMI after 12 weeks. A clinically relevant effect size for weight/age (z score) and body mass index for age (z score) was found. Such findings suggest that the prescription of cyproheptadine can be an alternative approach for patients who need nutritional support for a short period of time.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(2):155-60: Cyproheptadine, weight gain, cystic fibrosis, appetite stimulant.

1. Doutor. Médico, professor, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS.
2. Doutora. Fisioterapeuta, Instituto de Pesquisas Biomédicas, PUCRS, Porto Alegre, RS.
3. Mestre. Nutricionista, Porto Alegre, RS.
4. Farmacêutica. Quinta Essência Indústria Cosmética, Porto Alegre, RS.
5. Professor titular, Pediatria, Universidade Federal de Ciências da Saúde, Porto Alegre, RS.
6. Doutor. Médico, professor, Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB), Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Epifanio M, Marostica P, Mattiello R, Feix L, Nejedlo R, Fischer G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cyproheptadine for appetite stimulation in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(2):155-60.

Artigo submetido em 04.08.11, aceito em 04.01.12.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2174>

Introdução

Pacientes com fibrose cística (FC) podem ter estado nutricional deficiente devido a problemas de digestão e de má absorção resultantes de insuficiência pancreática, associados a infecções respiratórias frequentes¹. Perda de peso e desnutrição contribuem diretamente com o declínio da função pulmonar, levando à piora na qualidade de vida e ao aumento de morbimortalidade^{2,3}.

O objetivo primário do tratamento nutricional em pacientes com FC é atingir um estado nutricional adequado e crescimento e desenvolvimento normais³. Estratégias para ajudar a aumentar o peso de pacientes com FC incluem alimentação suplementar via oral ou por alimentação enteral (gastrostomia e tubo nasogástrico). Entretanto, esses métodos são invasivos, caros e interferem na autoestima e na imagem corporal do paciente^{4,5}. Estimulantes do apetite podem ser usados para recuperar ou aumentar o apetite e melhorar o estado nutricional desses pacientes.

A ciproheptadina (CH) é um anti-histamínico de primeira geração com propriedades antiserotonérgicas e um efeito secundário de estímulo do apetite. Foram publicados estudos utilizando CH como estimulante do apetite em pacientes com desnutrição, anorexia nervosa, insuficiência renal, câncer e AIDS⁶⁻¹⁰, mas estudos com CH em pacientes com FC ainda são raros^{5,11}.

O presente estudo teve por objetivo determinar se a administração de CH induz ganho de peso em crianças e adolescentes com FC.

Métodos

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de maio de 2010 a fevereiro de 2011. Foram incluídos crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de FC com base nas recomendações internacionais, com idades entre 5 e 18 anos e relação peso-idade < 85%. Os indivíduos foram acompanhados periodicamente nas clínicas ambulatoriais de pulmonologia pediátrica do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) ou do Hospital da Criança Santo Antônio, em Porto Alegre (RS). Os critérios de exclusão foram pacientes com histórico de intolerância a anti-histamínicos ou que estavam fazendo uso de narcóticos, esteroides ou estimulantes do apetite nos 30 dias anteriores ao estudo. Crianças e adolescentes com comorbidades que pudessem interferir com os resultados do estudo ou que fossem incapazes de realizar manobras espirométricas reproduzíveis também foram excluídos.

O estudo foi registrado no Registro de Ensaio Clínicos da Austrália e da Nova Zelândia sob o número AC-TRN12611000127909 e está em conformidade com as recomendações do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)¹³.

Os pacientes foram randomizados em dois grupos, divididos em blocos de dez e usando o *software* PEPI- Statistical & Stat Calc Suite¹⁴. Frascos contendo CH ou placebo foram embalados em envelopes opacos. Os envelopes foram entregues ao pesquisador de acordo com as consultas marcadas

de cada paciente nas clínicas ambulatoriais. Cada paciente recebeu um *kit* contendo dois frascos e seringas calibradas. O frasco inicial continha 60 mL de CH ou placebo a ser usado na primeira semana, e um frasco contendo 240 mL do mesmo tratamento para o restante do período de intervenção. Aparência, cheiro e sabor dos xaropes eram idênticos nos dois grupos. A concentração era variável nos dois frascos entregues aos pacientes no grupo CH; o primeiro frasco continha 2 mg em 1 mL do xarope para avaliar possíveis efeitos colaterais indesejados, como sedação e sonolência, que poderiam estar presentes até três ou quatro dias após o início do tratamento. O segundo frasco continha placebo ou 4 mg/mL de CH. Assim, os dois grupos foram instruídos a sempre tomar 1 mL de xarope durante as 12 semanas do tratamento.

Nas consultas clínicas ambulatoriais de FC (antes de tomar o medicamento e após 12 semanas), foram realizados histórico clínico, avaliação nutricional e antropométrica e teste de função pulmonar em cada paciente. Foi realizada anamnese nutricional, contendo itens referentes ao uso de enzimas, suplementos vitamínicos, suplementos alimentares, alimentação por tubo de gastrostomia e doenças associadas.

Foram obtidas medidas antropométricas em conformidade com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS)¹⁵. As medições de peso e altura foram feitas com uma balança digital (TOLEDO Filizola® Personal Digital Model) com capacidade máxima de 180 kg e mínima de 2 kg, com resolução de 100 g, e um estadiômetro para alturas de até 192 cm. Peso e altura foram sempre medidos em duplicata por um dos pesquisadores (LF). Os pacientes foram solicitados a vestir roupas leves. As medidas de peso e altura foram realizadas em conformidade com padrões internacionais^{16,17}. A classificação de estado nutricional dos participantes foi feita de acordo com a distribuição de referência do *score z* de peso/idade do Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2000) e calculada com o *software* Epi-Info™.

Os valores obtidos para índice de massa corporal (IMC) foram comparados com a referência proposta pela OMS¹⁸. O cálculo foi realizado usando o *software* disponível no Anthro-Plus em <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.

O teste de função pulmonar foi realizado por médicos experientes usando o espirômetro Koko (Ferraris, EUA). Foram seguidas as recomendações internacionais para critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade¹⁹. A função pulmonar foi expressa como porcentagem do valor previsto usando as equações de referência de Pereira^{20,21}.

A análise e o processamento de dados foram realizados usando o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 14.0 (SPSS Inc., Chicago, EUA). A assimetria foi avaliada usando o teste de Kolmogorov-Smirnov; as variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão, ao passo que as variáveis categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa. O estudo comparou resultados entre os dois grupos usando o teste *t* de Student para variáveis contínuas e o teste de qui-quadrado para variáveis categóricas.

O desfecho primário foi peso/idade (escore z), e os desfechos secundários foram peso, IMC para peso/idade (escore z) e circunferência muscular do braço (CMB).

O tamanho amostral foi baseado em Hominick et al. Doze pacientes por grupo (poder = 80%; erro alfa = 5,0%) foram necessários para obter uma diferença média de 2,3 kg em ganho de peso, com desvio padrão de até 1,9 kg⁵.

A análise foi realizada por intenção de tratar. O tamanho de efeito (TE) foi calculado usando a variação obtida antes e após a intervenção; para o cálculo, utilizou-se a ferramenta Effect Size Calculator do Curriculum, Evaluation and Management Centre (Durham University, Inglaterra)²². O TE é uma medida de associação que estima a diferença média padronizada entre dois grupos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética das duas instituições; os pais assinaram um termo de consentimento informado, e as crianças concordaram verbalmente em participar do estudo.

Resultados

Vinte e cinco pacientes concluíram o estudo, 14 no grupo placebo e 11 no grupo CH, de um total de 25 pacientes elegíveis que foram convidados a participar (Figura 1). A

idade média foi de 9 e 11 anos nos grupos placebo e CH, respectivamente. As características da linha de base entre os grupos placebo e CH estão na Tabela 1; não houve diferença significativa quanto a sexo, peso, peso para idade (valores de escore z), altura, IMC, CMB, relação entre IMC e idade (valores de escore z), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) (porcentagem do previsto) e consumo alimentar de acordo com o questionário de frequência alimentar.

A Tabela 2 mostra os resultados do placebo e da CH nos dois grupos. O ganho de peso médio foi de 0,67 kg no grupo placebo e de 1,61 kg no grupo CH ($p = 0,036$). Houve uma mudança média no peso/idade (escore z) de -0,05 no grupo placebo e de +0,13 no grupo CH ($p = 0,057$); o IMC diminuiu 0,07 kg/m² no grupo placebo e aumentou 0,46 kg/m² no grupo de intervenção ($p = 0,027$). A mudança de IMC para idade (escore z) foi de -0,19 no grupo placebo e de +0,20 no grupo CH ($p = 0,003$) (Figura 2). O escore z do IMC diminuiu 0,19 no grupo placebo e aumentou 0,2 no grupo CH ($p = 0,003$).

Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação ao uso de suplementação alimentar ($p = 0,234$); oito pacientes usaram suplementos alimentares no grupo placebo, enquanto nove pacientes usaram algum tipo de suplementação no grupo CH. Todos os sujeitos usaram en-

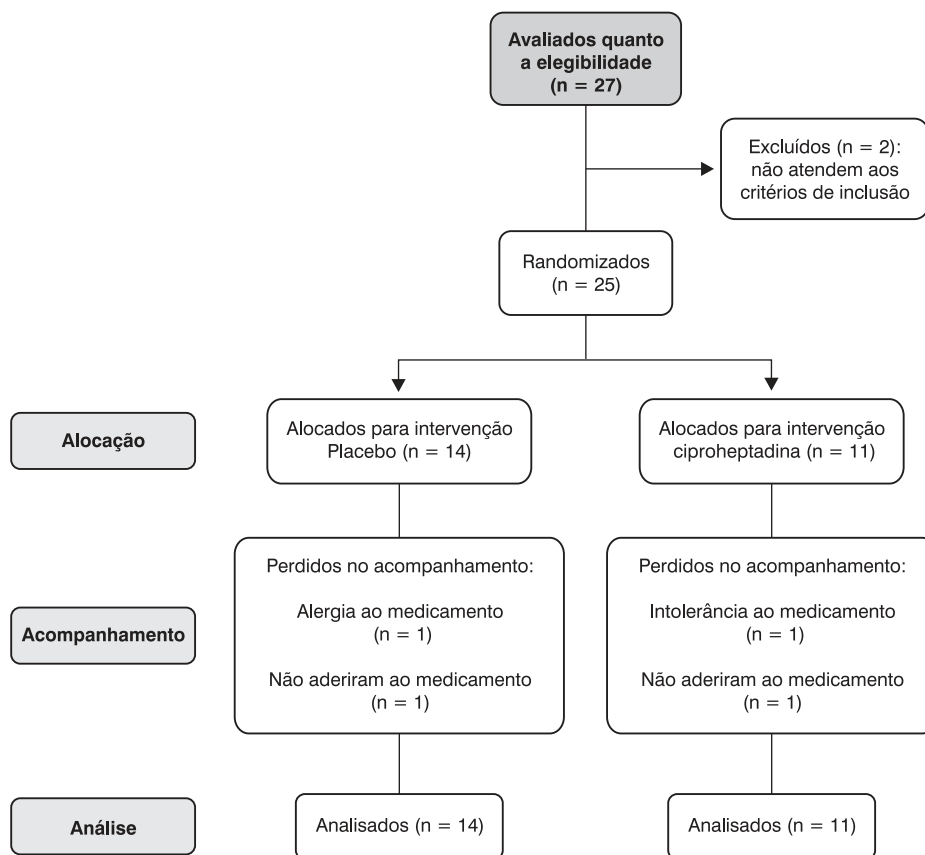


Figura 1 - Fluxograma do progresso das fases do ensaio randomizado dos grupos placebo e de intervenção

zimas, e nenhum deles estava recebendo alimentação por tubo de gastrostomia. Neste estudo, não foram observadas diferenças entre os grupos placebo e de intervenção em termos de variações entre o início e o fim do período do estudo no consumo energético (placebo = $-71,71 \pm 1123,36$ kcal; CH = $300,41 \pm 1374,30$ kcal; $p = 0,546$); VEF₁ (pla-

cebo = $-1,81 \pm 15,30\%$ do previsto; CH = $-3,65 \pm 16,22\%$ do previsto; $p = 0,800$) e CMB (placebo = $0,39 \pm 0,73$ cm; CH = $0,57 \pm 0,86$ cm; $p = 0,460$).

Quanto a efeitos colaterais, somente dois pacientes na coorte relataram fadiga e sonolência no início do tratamento. Um paciente demonstrou intolerância e outras

Tabela 1 - Características de linha de base de pacientes com fibrose cística

Características	Grupos		p
	Placebo	CH	
	n = 14	n = 11	
Sexo (masculino %)	7 (50%)	7 (64%)	0,686
Idade (anos)	9±3	11±3	0,085
Peso (kg)	31,16±12,14	36,94±11,82	0,244
Peso/idade (escore z)	-0,39±0,79	-0,53±0,87	0,762
Altura (cm)	133,82±19,35	142,81±19,19	0,259
IMC (kg/m ²)	16,78±1,69	17,67±1,80	0,216
CMB (cm)	18,91±2,54	20,14±2,62	0,248
IMC/idade (escore z)	-0,02±0,72	-0,18±0,86	0,636
VEF ₁ (% previsto)	97,87±21,43	95,22±31,10	0,815
QFA (Kcal)	3.943,27±1450,95	2.929,47±972,26	0,080

CH = ciproheptadina; CMB = circunferência muscular do braço; IMC = índice de massa corporal; QFA = questionário de frequência alimentar; VEF₁ = volume forçado no primeiro segundo.

Tabela 2 - Variação dos grupos antes e após o uso de ciproheptadina

Características	Grupos		p	TE
	Placebo	CH		
	n = 14	n = 11		
Peso (kg)	0,67±0,83	1,61±1,28	0,036	0,896
Peso/idade (escore z)	-0,05±0,16	0,13±0,24	0,057	0,906
IMC (kg/m ²)	-0,07±0,47	0,46±0,65	0,027	0,954
IMC/idade (escore z)	-0,19±0,30	0,20±0,29	0,003	1,319

CH = ciproheptadina; IMC = índice de massa corporal; TE = tamanho de efeito.

alergias, levando à interrupção da CH em ambos os casos. Dois pacientes não aderiram ao tratamento, um no grupo CH e outro no grupo placebo.

A interpretação convencional dos valores de TE é: 0,2 = TE pequeno; 0,5 = TE médio; 0,8 = TE grande²². Todas as variáveis mostraram TE grande (Tabela 2).

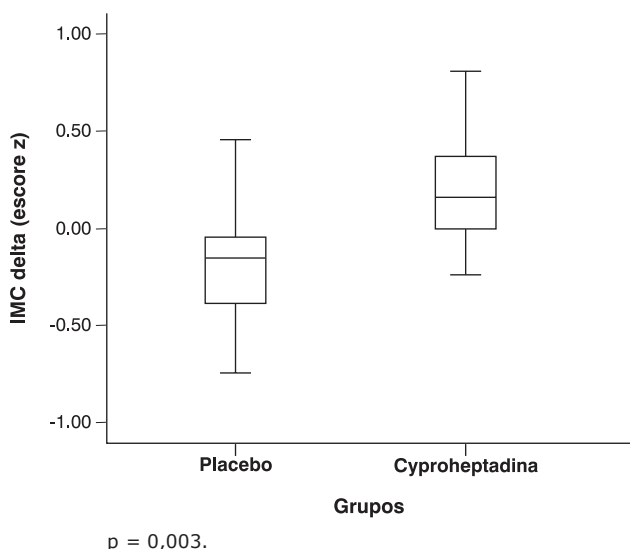


Figura 2 - Variação de índice de massa corporal para idade (escore z) antes e após o uso de ciproheptadina

Discussão

As características da CH como estimulante do apetite foram relatadas na literatura médica, mas os ensaios clínicos na FC ainda são limitados. No presente estudo, a administração de CH causou ganho de peso significativamente maior, aumento de IMC e de escore z para IMC/idade quando comparada ao placebo. Além disso, houve aumento relevante de peso, conforme demonstrado pelo TE em pacientes com FC após 12 semanas de uso de CH.

Homnick et al. conduziram um ensaio duplo-cego e controlado por placebo com CH durante 12 semanas em pacientes com FC e obtiveram achados semelhantes aos nossos. Eles também conseguiram demonstrar um ganho de peso significativo e um aumento de IMC, apesar do número reduzido de sujeitos incluídos no estudo⁵. Em um período subsequente no mesmo estudo, foi realizado um desenho cruzado. Dezesesseis pacientes com FC elegíveis receberam placebo ou CH durante 12 meses de acordo com randomização prévia. Os resultados foram mais significativos no grupo placebo/CH em termos de peso de ganho, IMC e aumento de gordura corporal quando comparado com o braço CH/placebo, que demonstrou um aumento nos escores z nutricionais do início ao fim do período de intervenção¹¹.

Nosso estudo está em conformidade com relatos anteriores e sugere que a CH pode ser uma alternativa não invasiva em pacientes com FC que precisam de ganho de peso para melhorar o estado nutricional. Em especial, a CH pode beneficiar pacientes antes da inserção do tubo de gastrostomia ou aqueles com declínio clínico ou funcional.

Foi encontrada uma diferença de ganho de peso de 0,94 kg nos pacientes com CH, em comparação com sujeitos que receberam placebo após um período de tratamento de 12 semanas. Achados semelhantes foram relatados em outros estudos. Rerksupphol et al. usaram CH em pacientes desnutridos e encontraram ganho de peso significativamente maior quando comparados com o grupo placebo durante um período de 8 semanas. O maior benefício foi detectado nas primeiras 4 semanas (0,9 kg)⁷. Mahachoklertwattana et al.²³, conduzindo um ensaio randomizado de 4 semanas, relataram um ganho de peso de 0,66 kg em pacientes desnutridos tratados com CH por um período de 4 semanas.

O VEF₁ não foi significativamente alterado durante o ensaio, possivelmente devido à curta duração da intervenção. A correlação entre estado nutricional e testes de função pulmonar em FC é bem conhecida, embora estudos de intervenção que provaram essa relação normalmente apresentarem períodos mais longos do que o nosso²⁴⁻²⁷. Hart et al. também encontraram uma correlação entre força do diafragma e estado nutricional²⁸. Estudos sugerem que a desnutrição causa perda de massa magra, diminuindo a contração do diafragma e a força e a resistência do músculo respiratório. Por outro lado, o aumento no trabalho respiratório gera maior gasto energético, acelerando o declínio da função pulmonar^{27,29}.

Não ocorreram efeitos colaterais nos pacientes que receberam CH. Foi relatada sonolência temporária em 19% dos pacientes no braço da CH. Tais achados estão em concordância com a maioria dos estudos que usam CH^{5,11,23}.

Uma limitação de nosso estudo foi o pequeno tamanho amostral, mas, apesar do número reduzido de pacientes, conseguimos demonstrar um ganho de peso estatisticamente relevante e clinicamente relevante de 1,61 kg em pacientes do braço da CH (p = 0,036).

Foram obtidos dados completos sobre consumo alimentar na linha de base e em 4 e 12 semanas para sete sujeitos no grupo CH e para oito pacientes que receberam placebo. O consumo calórico médio não diferiu significativamente entre os grupos nesses pontos temporais ou dentro dos grupos do início ao fim do estudo; esses resultados podem refletir que a pesquisa de consumo alimentar utilizada não foi suficientemente sensível devido ao viés de memória. São necessários mais estudos de intervenção comparando o desempenho de diferentes pesquisas de consumo alimentar, sobretudo em pacientes com FC. As características clínicas e psicossociais de pacientes com FC também podem interferir com o cálculo real de consumo energético³⁰.

Em conclusão, o uso de CH em pacientes com FC foi bem tolerado, mostrando um ganho de peso significativo e um aumento significativo do IMC após 12 semanas. Foi encontrado um TE clinicamente relevante para peso/idade (escore z) e IMC para idade (escore z). Esses achados sugerem que

a prescrição de CH pode ser uma abordagem alternativa para pacientes que precisam de suporte nutricional por um período curto.

Referências

- Borowitz D, Baker RD, Stallings V. [Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis](#). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35:246-59.
- Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros. 2002;1:51-75.
- Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. [Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis](#). J Pediatr. 2009;155:S73-93.
- Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, Kerem E, Blau H, Barak A, et al. [Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease](#). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42:222-8.
- Homnick DN, Homnick BD, Reeves AJ, Marks JH, Pimentel RS, Bonnema SK. [Cyproheptadine is an effective appetite stimulant in cystic fibrosis](#). Pediatr Pulmonol. 2004;38:129-34.
- Mao X, Liang SB, Hurren R, Gronda M, Chow S, Xu GW, et al. [Cyproheptadine displays preclinical activity in myeloma and leukemia](#). Blood. 2008;112:760-9.
- Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Effect of cyproheptadine on weight gain in malnourished children: a randomized, controlled trial. Asian Biomed. 2010;4:977-82.
- Balog DL, Epstein ME, Amodio-Groton MI. [HIV wasting syndrome: treatment update](#). Ann Pharmacother. 1998;32:446-58.
- Aguilera A, Selgas R, Diéz JJ, Bajo MA, Codoceo R, Alvarez V. [Anorexia in end-stage renal disease: pathophysiology and treatment](#). Expert Opin Pharmacother. 2001;2:1825-38.
- Powers PS, Santana C. [Available pharmacological treatments for anorexia nervosa](#). Expert Opin Pharmacother. 2004;5:2287-92.
- Homnick DN, Marks JH, Hare KL, Bonnema SK. [Long-term trial of cyproheptadine as an appetite stimulant in cystic fibrosis](#). Pediatr Pulmonol. 2005;40:251-6.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998;132:589-95.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. [CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials](#). BMJ. 2010;340:c332.
- Abramson JH. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential. Epidemiol Perspect Innov. 2011;8:1.
- World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. Geneva: WHO; 2008.
- Jelliffe DB. Evaluación del estado de nutrición de la comunidad. Geneva: WHO; 1968.
- Frisancho A. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: The University of Michigan; 1990.
- de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. [Comparison of the WHO child growth standards and the CDC2000 growth charts](#). J Nutr. 2007;137:144-8.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. [Standardisation of spirometry](#). Eur Respir J. 2005;26:319-38.
- Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. [Spirometric pulmonary function in healthy preschool children](#). Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:619-23.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. J Pneumol. 1996;22:105-64.
- Middel B, Stewart R, Bouma J, van Sonderen E, van den Heuvel WJ. [How to validate clinically important change in health-related functional status. Is the magnitude of the effect size consistently related to magnitude of change as indicated by a global question rating?](#) J Eval Clin Pract. 2001;7:399-410.
- Mahachoklertwattana P, Wanasuwankul S, Poomthavorn P, Choubtum L, Sriprapradang A. Short-term cyproheptadine therapy in underweight children: effects on growth and serum insulin-like growth factor-I. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009;22:425-32.
- Chaves CR, Britto JA, Oliveira CQ, Gomes MM, Cunha AL. [Association between nutritional status measurements and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis](#). J Bras Pneumol. 2009;35:409-14.
- Pedreira CC, Robert RG, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, et al. [Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis](#). Pediatr Pulmonol. 2005;39:276-80.
- Stark LJ, Opiari-Arrigan L, Quittner AL, Bean J, Powers SW. [The effects of an intensive behavior and nutrition intervention compared to standard of care on weight outcomes in CF](#). Pediatr Pulmonol. 2011;46:31-5.
- Morrow BM, Argent AC, Zar HJ, Westwood AT. [Improvements in lung function of a pediatric cystic fibrosis population in a developing country](#). J Pediatr (Rio J). 2008;84:403-9.
- Hart N, Tounian P, Clément A, Boulé M, Polkey MI, Lofaso F, et al. [Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis](#). Am J Clin Nutr. 2004;80:1201-6.
- Martínez-Costa C, Escibano A, Núñez Gómez F, García-Maset L, Luján J, Martínez-Rodríguez L. [Nutritional intervention in children and adolescents with cystic fibrosis. Relationship with pulmonary function](#). Nutr Hosp. 2005;20:182-8.
- Scagliusi FB, Lancha Júnior AH. Subnotificação da ingestão energética na avaliação do consumo alimentar. Rev Nutr. 2003;16:471-81.

Correspondência:

Matias Epifanio
Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Av. Ipiranga, 6690, 2º andar
CEP 90610-000 - Porto Alegre, RS
Tel.: (51) 9999.6248
E-mail: mepifanio@hotmail.com