



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**VALORES DE REFERÊNCIA DO ÂNGULO DE FASE DA
BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA**

RITA MATTIELLO

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann

Porto Alegre, abril de 2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**VALORES DE REFERÊNCIA DO ÂNGULO DE FASE DA
BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA**

RITA MATTIELLO

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann

A apresentação desta tese é exigência do
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.

2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Álvaro Vigo

Professor Associado do Departamento de Estatística

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Profa. Dra. Sabrina Alves Fernandes

Professor Associado do Curso de Nutrição

Centro Universitário Metodista – IPA, Brasil

Prof. Dr. Wilson Cañon Montañez

Professor Associado da Faculdade de Enfermagem

Universidad de Antioquia, Colombia

EPIGRAFE

“(…) limited their inquiries to averages and do not seem to revel in more comprehensive views. Their souls seem as dull to the charm of variety.

Francis Galton

(…) made us more aware of the charms and perils of the diversity of observations and the consequences of too blindly limiting our inquiry to averages.”

Roger Koenker

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann por todo companheirismo e por me orientar com tanto profissionalismo e dedicação.

Aos meus pais Janette e Luiz Mattiello, que me proporcionaram o caminho certo em busca dos meus objetivos e sempre acompanhado de muito amor, carinho e companheirismo. Ao Fernando Mattiello, Rita Almeida e Giovana Mattiello pelo carinho e atenção.

À família Sarria-Icaza, particularmente ao meu companheiro, Edgar E. Sarria, pela paciência, amor e dedicação.

Aos meus amigos/família Rio de Janeiro, Vitória, Colômbia e Nicarágua, obrigada pela parceria, carinho e atenção.

Aos meus colegas e mentores Eleonor Gastal Lago, Iná Santos, Ivan Antonello, Margareth Salerno e Mário Wagner pelos ensinamentos diários.

A todos os mestres do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UFRGS, que contribuíram de forma tão especial e enriquecedora nesta caminhada, particularmente aos professores: Álvaro Vigo, Bruce Bartholow Duncan, Daniela Riva Knauth, Ricardo de Souza Kuchenbecker e Stela Maris de Jezus Castro.

Aos meus colegas de doutorado pela parceria e amizade, particularmente à Dra. Lisiane Leal que presenteou com a sua valiosa amizade.

À CAPES por tornar factível a pesquisa no Brasil.

RESUMO

O ângulo de fase (AF) é um dos parâmetros da bioimpedância elétrica que tem sido interpretado como indicador da saúde celular e, conseqüentemente, como uma importante ferramenta preditora dos diferentes estados de saúde. No entanto, apesar da importância dessa ferramenta, existe uma escassez de valores de referência do AF que sejam generalizáveis. Sendo assim, esta tese originou dois artigos que tiveram como objetivos estimar os valores de referência para o AF da bioimpedância elétrica e os determinantes do AF. O primeiro foi uma revisão sistemática e o segundo um estudo com delineamento transversal com dados de uma amostra da população brasileira.

A revisão sistemática com meta-análise está publicada na revista *Clinical Nutrition* (DOI: 10.1016/j.clnu.2019.07.004) e buscou, de forma sistemática, artigos que descreveram as médias do AF em indivíduos saudáveis e os determinantes do AF nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Registro de Ensaio Controlado da Cochrane, SCIELO, LILACS, CINAHL e Web of Science, e na literatura cinzenta. A revisão selecionou 46 estudos que incluíram um total de 249.844 indivíduos. Os resultados desses estudos foram sintetizados por meio de meta-análise com modelo de efeitos aleatórios em separado para homens e mulheres, estratificando por faixa etária. As análises mostraram que os homens têm uma estimativa média do AF de 3,6 (IC95%: 3,0-4,1) nos primeiros anos de vida, aumentando progressivamente para 7,3 (IC95%: 7,0-7,5) na adolescência, estabilizando durante a idade adulta e diminuindo progressivamente nas idades mais avançadas, com uma estimativa média de 5,3 (IC 95%: 4,5-6,0) para idosos acima de 80 anos. Da mesma forma, as mulheres apresentaram estimativas médias de 3,7 (IC95%: 3,2-4,3) nos primeiros anos de vida, aumentando progressivamente para 6,4 (IC95%: 6,1-6,8) na adolescência, estabilizando durante a idade adulta e diminuindo progressivamente nas idades mais avançadas, com uma estimativa média de 5,4 (IC 95%: 5,3-5,6) para idosos acima de 80 anos.

O estudo com delineamento transversal incluiu, por conveniência, uma amostra de 2146 indivíduos saudáveis de 5 a 80 anos de ambos os sexos, sendo 1189 (55,2%) mulheres. As estimativas e os determinantes associados ao AF foram calculados separadamente para os homens e para as mulheres por meio do Modelo Aditivo Generalizado para Localização, Escala e Forma. Em ambos os sexos, o AF mostrou um

aumento dos valores médios da infância para a adolescência, seguindo de uma estabilização dos valores durante a idade adulta e uma diminuição nas idades mais avançadas. Os determinantes associados com as estimativas do AF para os homens foram a idade ($p < 0,001$) e as categorias: ativo ($p = 0,008$), sobrepeso ($p = 0,008$), obesidade ($p = 0,006$), cor da pele negra ($p < 0,001$), cor da pele parda, indígena ou amarela ($p < 0,001$) e a interação da idade com cor da pele negra ($p < 0,001$), cor da pele parda, indígena ou amarela ($p < 0,001$). Já para as mulheres os determinantes foram a idade ($p < 0,001$) e as categorias: maior nível de renda familiar ($p < 0,001$), sobrepeso ($p = 0,070$), obesidade ($p < 0,001$), cor da pele negra ($p < 0,001$), cor da pele parda, indígena ou amarela ($p = 0,404$) e a interação da idade com renda familiar ($p < 0,001$).

Ambos os estudos identificaram que os valores do AF apresentam um aumento progressivo da infância até a adolescência, um período de estabilização na idade adulta e depois um decréscimo nas idades mais avançadas. O estudo com delineamento transversal também identificou que homens e mulheres apresentam diferentes fatores determinantes associados com as estimativas do AF. Esses achados reforçam a necessidade das estimativas do AF serem consideradas de forma independente para os sexos e que variáveis biológicas e sociais devem ser consideradas na análise desse desfecho.

ABSTRACT

Phase angle (PA) is one of the parameters of electrical bioimpedance that has been used as an indicator of cellular health and, consequently, as an important predictor of different health states. However, despite the importance of this tool, there is a shortage of reference values for PA that can be generalized. Therefore, this thesis originated two articles that aimed, to estimate the reference values for the electrical bioimpedance PA and the determinants of the PA. The first was a systematic review through a cross-sectional study.

A systematic review with meta-analysis has already been published in the journal *Clinical Nutrition* (DOI: 10.1016/j.clnu.2019.07.004). For that, we systematically searched for articles that described the phase angle averages in healthy individuals and AF determinants in the databases MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Registry, SCIELO, LILACS, CINAHL, Web of Science as well as in the gray literature. The estimates were calculated for men and women, stratified by age groups and analyzed using random effects models. This review selected 46 studies that included a total of 249,844 individuals. The analyzes showed that men have an average estimate of PA of 3.6 (95% CI: 3.0-4.1) in the first years of life, progressively increasing to 7.3 (95% CI: 7.0-7, 5) in adolescence, stabilizing during adulthood and decreasing progressively at older ages, with an average estimate of 5.3 (95% CI: 4.5-6.0) for elderly people over 80 years old. Likewise, women had average estimates of 3.7 (95% CI: 3.2-4.3) in the first years of life, progressively increasing to 6.4 (95% CI: 6.1-6.8) in the first years of life. adolescence, stabilizing during adulthood and decreasing progressively at more advanced ages, with an average estimate of 5.4 (95% CI: 5.3-5.6) for elderly people over 80 years old.

The cross-sectional study included a convenience sample of healthy individuals from both sexes, aged 5 to 80 years including data from 2146 individuals of which 1189 (55.2%) were women. Estimates and determinants of PA were calculated separately for men and women using the Generalized Additive Model for Location, Scale and Form. In both sexes, the phase angle showed a pattern with an increase in its values from infancy to adolescence, followed by a stabilization through most adulthood, and ending with a decrease in values during more advanced ages. The determinants associated with the PA

estimates for men were: age ($p < 0.001$) and the categories: active ($p = 0.008$), overweight ($p = 0.008$), obesity ($p = 0.006$), black skin color ($p < 0.001$), brown skin color, indigenous or yellow ($p < 0.001$) and the interaction of age with black skin color ($p < 0.001$), brown skin color, indigenous or yellow ($p < 0.001$). For women, associated determinants were: age ($p < 0.001$) and the categories: highest level of family income ($p < 0.001$), overweight ($p = 0.070$), obesity ($p < 0.001$), black skin color ($p < 0.001$), brown, indigenous or yellow skin color ($p = 0.404$) and the interaction of age with family income ($p < 0.001$).

Both studies identified that phase angle values show a progressive increase from childhood to adolescence, a period of stabilization in adulthood and then a decrease in more advanced ages. The cross-sectional study also identified that men and women have different determining factors associated with PA estimates. These findings reinforce the need for PA estimates to be considered independently for both sexes and that biological and social variables should be considered associated with this outcome.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Conceitos dos parâmetros da bioimpedância elétrica	20
Quadro 2. Principais diferenças entre a regressão linear a regressão quantílica.....	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura bidimensional da camada celular.....	17
Figura 2. Estrutura celular e propriedades físicas em relação a passagem da corrente.	18
Figura 3. Representação dos parâmetros que originam o ângulo de fase.....	22
Figura 4. Exemplo de um gráfico de minhoca (<i>worm plot</i>) com uma média residual muito baixa.	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF:	ângulo de fase
AIC:	<i>Akaike information criterion</i> (critério de Akaike)
BIE:	bioimpedância elétrica
BIC:	<i>bayesian information criterion</i> (critério de informação bayesiano)
BCCGo:	<i>Box-Cox Cole and Green orig.</i>
BCPEo:	<i>Box-Cox Power Exponential orig.</i>
BCTo:	<i>Box-Cox-t orig.</i>
CINAHL:	<i>The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
DP:	desvio(s) padrão
GAIC:	<i>Generalised Akaike Information Criterion</i> (critério de Akaike generalizado)
GLM:	<i>generalized linear models</i> (modelos lineares generalizados)
GAM:	<i>generalized additive models</i> (modelos aditivos generalizados)
GAMLSS:	<i>Generalized Additive Model for Location, Scale and Shape</i> (modelo aditivo generalizado para localização, escala e forma)
GDEV:	<i>global deviance</i> (desvio global)
IC:	intervalo de confiança
IPAQ:	<i>International Physical Activity Questionnaire</i> (Questionário Internacional de Atividade Física)
IBGE:	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC:	índice de massa corporal
LILACS:	Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
LMS:	método Lambda-Mu-Sigma (Lambda para inclinação da curva, Mu para a mediana, Sigma para o coeficiente de variação)
MEDLINE:	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
OLS:	<i>ordinary least squares</i> (regressão dos mínimos quadrados ordinários)

OMS:	Organização Mundial da Saúde
MZ:	Magnitude da impedância
Q-Q:	quantil-quantil
R:	resistência
Re:	resistência aos fluidos extracelular
Ri:	resistência aos fluidos intracelular
Rm:	resistência da membrana celular
SCIELO:	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
wp:	<i>worm plot</i> (gráfico de minhoca)
X:	variável explanatória
Xc:	reatância
Y:	variável de desfecho
Z:	impedância

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	14
2. INTRODUÇÃO	15
3. REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 Impedância elétrica.....	17
3.2 Bioimpedância elétrica	19
3.3 Ângulo de fase.....	21
3.4 Metodologias consideradas para os trabalhos realizados	24
4. JUSTIFICATIVA	34
5. OBJETIVOS	35
5.1 Objetivo Geral	35
5.2 Objetivos Específicos	35
6. REFERÊNCIAS.....	36
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	39

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “**Valores de Referência do Ângulo de fase da Bioimpedância Elétrica**”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 15 de abril de 2020. O trabalho é constituído por cinco partes, na ordem que segue:

- Introdução
- Revisão de Literatura
- Justificativa
- Objetivos
- Considerações Finais

Documentos de apoio estão apresentados nos apêndices.

2. INTRODUÇÃO

Por mais de 40 anos, a bioimpedância elétrica (BIE) têm sido promovida como um método não invasivo, seguro e factível para a estimativa da composição corporal (1, 2). A BIE mensura parâmetros de composição corporal (CP), como massa livre de gordura e massa de gordura corporal, e outros parâmetros tais como o ângulo de fase (AF). Os parâmetros de CP e o AF são calculados a partir dos valores da resistência (R) e da reatância (X_c) que são gerados pela corrente elétrica alternada que passa pelo corpo de um indivíduo (1-3). A mensuração da CP é feita de forma indireta, por meio de equações de estimação criadas para cada parâmetro, oferecendo informações confiáveis, desde que certas condições, como hidratação corporal e IMC, estejam dentro de padrões considerados aceitáveis (4). Assim, a mensuração da CP mediante a BIE em pacientes gravemente doentes torna-se muitas vezes inadequada, visto que o estado de hidratação desses pacientes dificilmente preenche os padrões de normalidade requeridos (1, 2). Por outro lado, o AF é derivado da relação direta entre a R e a X_c , sem a necessidade de equações de predição ou padrões específicos de hidratação do indivíduo, o que favorece sua utilização na prática clínica. Ainda, o AF é considerado um indicador da massa e da integridade celulares, assim como da distribuição da água intra e extra celular. Valores altos de AF refletem uma melhor integridade da membrana e da função celular; em outras palavras, uma melhor saúde celular (1-3).

Diversos estudos clínicos envolvendo diferentes estados de saúde têm mostrado que o AF é um marcador prognóstico promissor (1, 4). Entretanto, um número expressivo desses estudos avalia o AF a partir de pontos de corte gerados no grupo controle da população estudada, tornando os resultados não generalizáveis para outras populações (1). Apesar da importância dessa ferramenta na prática clínica, existe uma escassez de valores de referência para o AF. Em indivíduos saudáveis, os valores de referência do AF têm sido frequentemente associados com idade, sexo e IMC (1, 5). Entretanto, outros fatores, como raça (6) e percentual de gordura, também já foram associados ao AF (7).

Em uma busca sistemática de estudos sobre valores de referência para o AF publicados até fevereiro de 2020 não identificamos estudos que tenham tido como objetivo principal descrever valores de referência para a população brasileira nas diferentes faixas etárias e avaliar os possíveis determinantes associados a esse desfecho. No entanto, nessa busca, identificamos nove artigos que disponibilizam médias do AF a

partir da avaliação de participantes brasileiros considerados hígidos. Sendo que apenas cinco destes incluíram apenas participantes saudáveis (8-12). A maioria dos estudos incluiu pacientes em faixas etárias restritas, conforme descrito a seguir: 30 a 90 dias (12), 7 a 28 dias (11), $10,8 \pm 2,9$ anos (10), 13 anos (8) e $23,3 \pm 1,4$ anos (9). Quanto aos tipos de populações estudadas, também é possível observar que as amostras incluídas são pouco generalizáveis em relação à população brasileira. Os participantes incluídos nos estudos foram: indígenas (10), atletas (9), crianças eutróficas (8) e neonatos que receberam amamentação exclusiva (11, 12). Os fatores considerados para a descrição dos resultados do AF foram: sexo (8, 10-12), IMC (9, 10), faixa etária (8-10), modalidade de esporte (9) e peso (11).

Embora o AF esteja sendo utilizado em um número expressivo de cenários clínicos e de pesquisa, existe um número limitado de dados que avaliem quais são os fatores determinantes associados a esse desfecho, particularmente no Brasil. Sendo assim, o objetivo desta tese de doutorado foi estimar valores de AF da BIE e avaliar os fatores determinantes para os valores do AF.

Durante a construção do projeto para este estudo, identificamos a necessidade de realizarmos uma revisão da literatura para construirmos um panorama global das estimativas do AF e dos determinantes associados a esse desfecho. Posteriormente, desenvolvemos o segundo artigo, que teve como objetivo estimar os valores de AF da BIE e os determinantes para o AF mediante um estudo transversal com amostra de participantes brasileiros.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Impedância elétrica

A impedância elétrica do corpo é aferida mediante a diferença de potencial resultante da aplicação de uma corrente elétrica alternada de baixa voltagem (13). A corrente elétrica alternada flui através do corpo por vários mecanismos físicos. A viscosidade, assim como outros fatores, se opõe a esse movimento, o que pode ser considerado, dentro dos parâmetros físicos, como resistência. Além disso, a corrente aplicada terá efeito capacitivo na membrana celular e em outras interfaces, o que pode ser definido eletricamente como reatância capacitiva. Sendo assim, a combinação entre resistência e reatância é utilizada para a aferição de medidas biofísicas, como os parâmetros da composição corporal e o AF (13, 14).

Teoricamente, a reatância é uma medida do volume da capacitância da membrana celular, e é uma medida indireta do volume intracelular ou da massa celular (13, 14). A estrutura bidimensional da membrana celular consiste em uma camada de material lipídico não condutor (fosfolipídios e colesterol), localizada entre duas camadas de moléculas de proteínas condutoras (**Figura 1**).

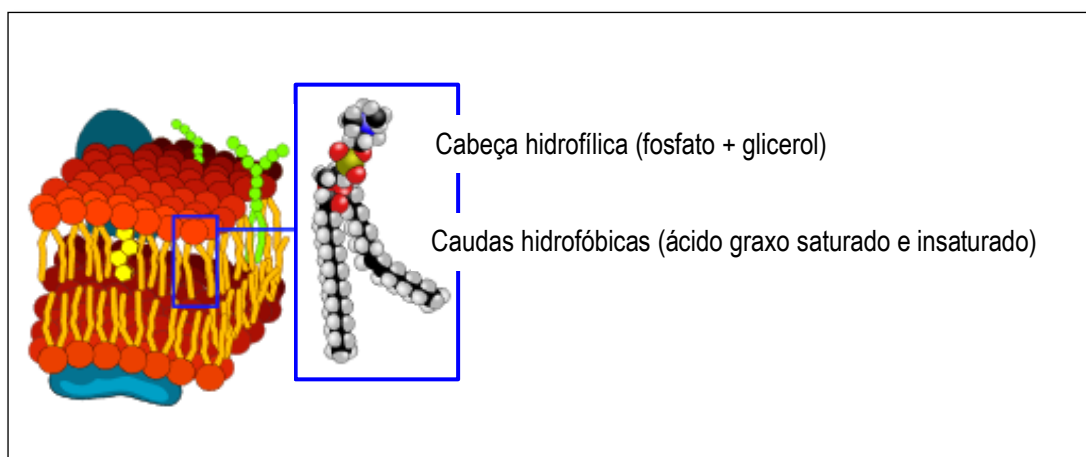


Figura 1. Estrutura bidimensional da camada celular.

Como resultado, a membrana celular tem um efeito de separação estática para substratos solúveis em água como íons. A troca de íons é, portanto, facilitada através de canais especializados de proteínas. As proteínas incorporadas na bicamada lipídica podem ser periféricas (situadas em ambos os lados da membrana) ou estender-se de uma extremidade à outra (proteínas transmembrana ou integrais). A estrutura da membrana celular faz dela um elemento capacitivo, ou seja, que funciona como capacitor quando exposto a uma corrente alternada (**Figura 2**).

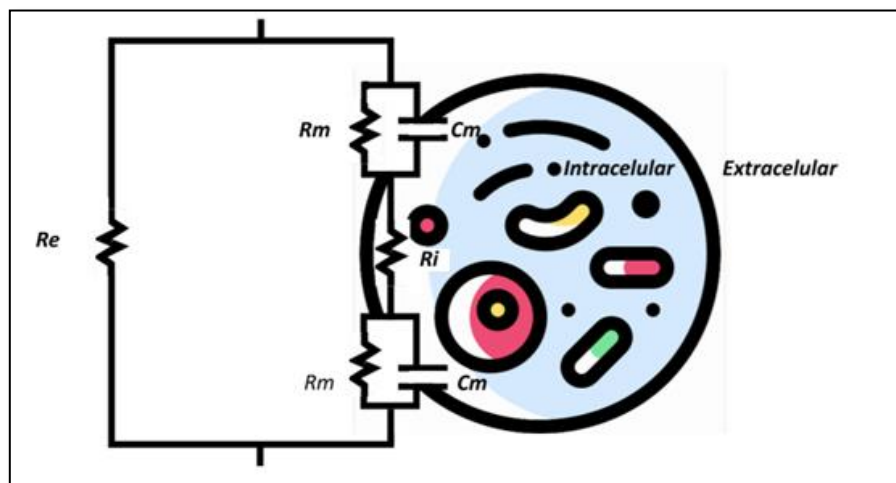


Figura 2. Estrutura celular e propriedades físicas em relação a passagem da corrente.

Re: resistência aos fluidos extracelular; Ri: resistência aos fluídos intracelular; Rm: resistência da membrana celular; Cm: capacitância da membrana celular ou da camada lipídica.

Células humanas podem ser modeladas por um resistor em paralelo com um capacitor e um resistor em série. Os compartimentos intra e extracelulares são eletrólitos puros e modelados por resistores, enquanto a membrana celular é representada por um capacitor (15).

3.2 Bioimpedância elétrica

3.2.1 Caracterização de bioimpedância elétrica

O termo bioimpedância tem sido utilizado para referenciar os métodos que são caracterizados a partir da avaliação das propriedades elétricas passivas do tecido biológico. A análise de BIE é um método utilizado na prática clínica e de pesquisa (7). Esse método avalia por meio da aplicação de correntes alternadas e das propriedades elétricas passivas dos tecidos biológicos as diferenças de potenciais entre os pontos de interesse (16). Os dados brutos obtidos da bioimpedância são a impedância, a resistência e a reatância (Quadro 1).

Quadro 1. Conceitos dos parâmetros da bioimpedância elétrica (16)

Parâmetro	Caracterização	Equação	Unidade
Impedância (Z)	Medida da oposição total de um condutor contra uma corrente alternada. Esta oposição é diretamente proporcional à tensão entre os dois pontos e inversamente proporcional à corrente entre eles. Dado que o corpo humano pode ser modelado eletricamente como uma matriz de resistores e capacitores, a impedância elétrica do corpo humano compreende tanto uma parte real (resistência R) quanto uma parte imaginária (reatância X).	$Z = R + jX$	[Ω]
Magnitude da Impedância (MZ)	Enquanto os resistores puros oferecem resistência a um fluxo de corrente devido ao atrito contra o movimento de elétrons, os circuitos elétricos também podem compreender reatância, que pode ser entendida como inércia contra o movimento dos elétrons. Em conjunto, a resistência e a reatância determinam a direção e a magnitude de impedância. Sendo essa uma grandeza escalar, pois se refere apenas à distância do vetor de impedância. Pode ser calculada como a soma do vetor da resistência e da reatância.	$Z = \sqrt{R^2 + X_c^2}$	[Ω]
Resistência (R)	Parte real da impedância complexa. É a oposição oferecida por um resistor ao fluxo de elétrons devido ao atrito. É limitada pela área e pelo comprimento do condutor e também por sua resistividade específica, a temperatura intrínseca, pois dependente da temperatura do material para conduzir uma corrente.	$R = \rho \frac{l}{A}$	[Ω]
Reatância (Xc)	Parte imaginária da impedância complexa. É a oposição gerada pelo armazenamento e liberação de encargos por um capacitor em um circuito de corrente alternada. Dado que a reatância é inversamente proporcional à frequência, diminui com o aumento desta.	$X_c = \frac{1}{2\pi fC}$	[Ω]

3.2.2 Aparelhos de bioimpedância elétrica

Os aparelhos de BIE podem apresentar características que os diferenciam em relação à avaliação da passagem da corrente elétrica, como a quantidade de frequência utilizada. Alguns aparelhos avaliam a passagem da corrente em apenas uma frequência,

outros em frequências múltiplas (0, 1, 5, 50, 100, 200 até 500 kHz). Com um aumento exacerbado da frequência, a corrente aplicada penetra em todas as membranas celulares, não diferenciando o meio intra do extracelular. Já uma frequência muito baixa não permitirá a entrada da corrente nas células e apenas será mensurado o meio extracelular. A partir desses conceitos físicos foi sugerido que a frequência a 50 KHz é a recomendada para a mensuração dos meios intra e extra celulares (13-15).

Os equipamentos de BIE diferenciam-se também conforme o número e os locais onde os eletrodos são posicionados para a avaliação da passagem da corrente. Os locais dos eletrodos podem ser mão-pé, mão-mão e pé-pé. Sendo que alguns equipamentos incluem apenas dois e outros quatro eletrodos. Os equipamentos mais recomendados são os que apresentam diferentes frequências e eletrodos, pois avaliam de forma mais precisa a passagem da corrente (16).

As principais vantagens do uso da BIE são: método não invasivo, custo relativamente acessível, fácil aplicabilidade, rapidez e portabilidade de alguns equipamentos. No entanto, para uma avaliação apropriada dos parâmetros da composição corporal da BIE, torna-se necessário que uma série de pressupostos seja considerada, como hidratação corporal e existência de equações de normalidade criadas para os parâmetros que serão utilizados (17). Neste sentido, o uso da BIE em pacientes com estado nutricional alterado ou gravemente doentes não é factível (1, 2).

3.3 Ângulo de fase

3.3.1 Caracterização do ângulo de fase

O AF pode ser calculado a partir dos valores da reatância e reflete o atraso entre tensão e corrente.(1, 3) O uso de dados brutos da BIE (resistência e reatância) vem aumentando, visto que as maiores limitações dos demais parâmetros da BIE incluem o princípio da hidratação constante, que na maioria das vezes não é factível, particularmente no cenário clínico, e a falta de equações de predições específicas para cada população. Essas limitações promovem o uso das propriedades elétricas puras dos tecidos, sem equações ou modelos para composição corporal (18, 19). O AF é um dos parâmetros brutos da BIE mais estabelecidos para prognóstico clínico, porque está fortemente

associado com a saúde celular, especificamente com mudanças na integridade da membrana celular e alteração do equilíbrio dos fluidos (19).

O AF expressa tanto as mudanças na quantidade como na qualidade do tecido (isto é, permeabilidade da membrana celular e hidratação do tecido). Matematicamente, o AF pode ser calculado como o arco seno da razão da reatância pela impedância, fórmula utilizada no artigo original, ou o arco tangente da razão entre reatância e resistência (**Figura 3**). É dependente, por um lado, à capacidade capacitiva associada ao tamanho da célula e à integridade da membrana celular e, por outro, com o comportamento resistivo puro.

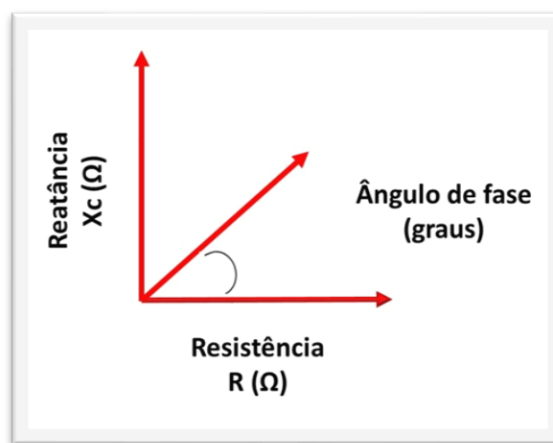


Figura 3. Representação dos parâmetros que originam o ângulo de fase.

3.3.2 Ângulo de fase e estado funcional

Evidências sugerem que o ângulo de fase está associado com a massa muscular corporal bem como força de prensão manual. Sendo assim, foi sugerido que esse parâmetro pudesse oferecer uma avaliação indireta do status funcional dos indivíduos.(1) Na revisão sistemática com meta-análise que publicamos recentemente foi evidenciado que sujeitos com maior nível de atividade física apresentam valores superiores de AF quando comparados com indivíduos que apresentam um menor nível de atividade, independentemente do estado de saúde dos participantes. (20) No entanto, a maioria destes estudos nas consideraram fatores como sexo e idade na comparação dos grupos.

3.3.3 Ângulo de fase nas doenças

Indivíduos com doenças agudas ou crônicas tendem a apresentar valores mais baixos do AF do que sujeitos saudáveis, pois fatores como infecção, inflamação ou mecanismos específicos de cada doença podem prejudicar a saúde celular. (1) Um número importante de estudos evidenciou o papel prognóstico do AF em diversos estados de saúde e condições mórbidas, como câncer (21-23), mal de Alzheimer (24), doença renal (25-27), infecção por vírus da imunodeficiência humana (28), doença pulmonar crônica (28, 29) e sarcopenia (30), assim como em pacientes hospitalizados em geral (31). Valores de AF menores podem indicar a presença ou agravamento de uma doença, assim como a morte ou a degradação da permeabilidade seletiva da membrana celular (5, 18, 19, 29). Valores baixos do AF parece ser um fator prognóstico que prediz mortalidade em pacientes com cirrose hepática,(32) com doença pulmonar obstrutiva crônica, (33) em hemodiálise (34) e com câncer.(35)

3.3.4 Ângulo de fase e valores de referência

No entanto, um número importante destes estudos que avaliou o papel do AF como fator preditor com participantes, particularmente enfermos, utilizou pontos de corte para a avaliação do AF. Estes pontos de corte têm sido criados a partir de achados de estudos individuais sem uma padronização de quais fatores devem ser considerados para a os mesmos, sendo assim pouco generalizáveis. Apesar da importância desta medida para a prática clínica, as evidências sobre os valores de normalidade do AF são escassas. Os valores de normalidade permitem a classificação do estado de saúde individual, permitindo que os profissionais da saúde possam planejar ações de manutenção ou de promoção de saúde. Contudo, pelo nosso conhecimento, na população brasileira são escassos os estudos que apresentam os valores de normalidade para AF, que tenham considerado os fatores associados ao desfecho na nossa população e, particularmente, que incluam dados de participantes com uma ampla faixa etária.

3.3.5 Ângulo de fase e os fatores determinantes

Os valores disponíveis para o AF variam conforme a população estudada e não existe um consenso em relação a quais fatores podem ter influência (e o peso de cada um)

nos valores do AF. (1) Evidências sugerem que homens possuem valores de AF mais elevados em comparação a mulheres, devido ao maior percentual de massa magra. Além disso, o AF aumenta paralelamente com o aumento do IMC, em função do aumento das células adiposas e musculares em adultos com valores do IMC $<30 \text{ kg/m}^2$ (1, 5, 36). Em indivíduos com IMC $>40 \text{ kg/m}^2$ a correlação entre AF e IMC pode ser inversa. As possíveis justificativas dadas para essa inversão são o aumento do tecido por hidratação, o aumento da razão entre o conteúdo líquido do meio extracelular e intracelular, ou a fisiopatologia do aumento dos fluidos na obesidade grave (19).

Estudos mais recentes, de forma independente, sugerem outros fatores associados aos valores do AF, como, por exemplo, o nível de atividade física (23-26). No entanto, a maioria dos estudos realizados até o momento sobre o AF não considerou uma proposta ecológica orientada integrativa que considere os fatores biológicos, populacionais e socioeconômicos dessa medida. Somando-se a estes fatos, as publicações sobre o tema não criaram um modelo teórico comum para identificar os fatores associados às medidas do AF (27).

3.4 Metodologias consideradas para os trabalhos realizados

Nesta tese, a determinação dos valores de referência e dos determinantes do AF utilizou uma revisão sistemática com meta-análise envolvendo estudos de diferentes partes do mundo e um estudo original envolvendo uma amostra de sujeitos brasileiros. Nesta sessão estão descritos, sucintamente, a metodologia considerada para a realização dos dois trabalhos.

3.4.1. Revisão sistemática e meta-análise

Revisão sistemática é um método de pesquisa que sistematiza a busca e identificação de todos os estudos já realizados para responder a uma mesma questão de pesquisa. A questão de pesquisa deve ser bem estruturada e todo o trabalho da revisão sistemática deve ser conduzido de forma a ser reproduzível. Uma revisão sistemática pode ser acompanhada por uma meta-análise (37). No nosso estudo realizamos uma revisão sistemática com meta-análise

Meta-análise é o método de análise que envolve modelos estatísticos apropriados para sintetizar, numericamente, resultados de diferentes estudos sobre a mesma questão de pesquisa. A sintetização dos resultados é realizada utilizando as estimativas oriundas dos estudos individuais. Assim, para que um estudo individual possa fazer parte da meta-análise, ele deve ter dados suficientes para que as estimativas necessárias para tal sejam calculadas. As estimativas necessárias são comumente conhecidas por tamanho do efeito, o qual, no caso de um estudo clínico de dois braços, refere-se ao efeito do tratamento testado sobre o tratamento controle. Nessa situação, as estimativas mais utilizadas são referentes a razão de chances, razão de riscos e diferença entre as médias (brutas ou padronizadas). Sendo assim, o principal objetivo de uma meta-análise é associar os resultados dos estudos para aumentar a precisão e resumir a estimativa de efeito de forma que o resultado final possa auxiliar na tomada de decisões clínicas (37).

Embora a maioria das meta-análises sejam aplicadas para estudos de comparação de grupos, essa metodologia também pode ser aplicada quando a questão de pesquisa envolve estudos de braço único (na literatura internacional conhecidos como “*single group*” ou “*one arm*”). Nessas situações, a medida de efeito a ser utilizada não é uma comparação de chances, riscos ou médias, mas, sim, apenas a estimação de uma chance, risco ou média. É o caso do estudo desenvolvido neste trabalho, onde a medida de efeito a ser estimada consistia na média do ângulo de fase de indivíduos saudáveis.

3.4.2. Modelos estatísticos

Cálculos de valores de referência são realizados com base em amostras de indivíduos e modelos estatísticos. A escolha do modelo estatístico é fundamental para a credibilidade e aplicabilidade dos resultados. Um dos principais questionamentos que o pesquisador deve fazer no planejamento de um estudo é se os resultados produzidos poderão ser utilizados na prática. Em outras palavras, é necessário não só um modelo estatístico perfeitamente ajustado, mas também que produza resultados interpretáveis e úteis (28, 38).

Outros aspectos importantes a considerar: como foi realizada a seleção da amostra que será utilizada para ajustar o modelo? Foram coletadas todas as variáveis preditoras fundamentais para o desenvolvimento do modelo? Existe um número expressivo de dados

faltantes nas variáveis preditoras de forma a atrapalhar o ajuste do modelo? Os dados foram coletados de forma padronizada?

O estudo original realizado neste trabalho considerou estas preocupações, além de dois aspectos que são fundamentais na estimativa de valores de referência para ângulo de fase: as estimativas devem considerar, pelo menos, a idade e o sexo dos indivíduos; as estimativas importantes para a prática clínica devem ir além de estimativas de médias – elas devem levar em conta a distribuição dos valores de AF.

As sessões a seguir apresentam uma descrição simplificada de modelos adequados para descrever a relação de uma variável preditora quantitativa (no caso, a idade) e um desfecho quantitativo (no caso, o AF).

3.4.3 Regressão linear

A regressão linear clássica é o modelo mais antigo e muito utilizado na prática. Assume que a média condicional da resposta aumenta ou diminui linearmente com os valores da preditora. A parte não explicada pelo modelo linear imposto é representada pelo erro aleatório, que deve seguir distribuição normal com média zero e homocedasticidade de variância (ou seja, variância constante para todos os valores da preditora). A suposição de linearidade pode ser subjetivamente avaliada através de um gráfico de dispersão onde os valores da preditora são representados no eixo X e os da resposta no eixo Y. Muitos estudos aplicam transformações na variável resposta de modo a atender esta suposição. (28) Uma das transformações mais tradicionais e que poderia ser aplicada no caso do AF seria a função logaritmo natural. Esse recurso não foi o escolhido, lembrando da premissa de que o modelo deve ser interpretável. Neste caso, os resultados do modelo estariam na escala logaritmo natural, o que não produziria aplicabilidade na área clínica e que as variáveis não apresentavam uma relação linear.

3.4.4 Regressão quantílica

O modelo de regressão quantílica, introduzido por Koenker e Bassett em 1978, é uma boa alternativa quando o interesse vai além de estimativas de valores médios (39-42). Nesse modelo, a variável resposta tem uma distribuição condicional aos quantis, sendo expressa como funções de covariáveis observadas. A regressão quantílica é um método que avalia como a resposta se relaciona com a variável preditora para qualquer percentual condicional da resposta (41, 42). A regressão quantílica é mais robusta e flexível que a regressão linear. O formato da relação entre resposta e preditora pode ser linear ou pode-se utilizar “*splines*” para ajustar outros formatos. O Quadro 2 apresenta um resumo das principais diferenças entre os modelos de regressão linear e quantílica (40, 42-44).

Quadro 2. Principais diferenças entre regressão linear e regressão quantílica.

Regressão linear	Regressão quantílica
Modela a média condicionada	Modela os quantis condicionados
Pode ser utilizada em amostras menores	Precisa de amostras maiores
Exige a normalidade dos erros	A normalidade não limita o modelo
Não preserva a linearidade quando o desfecho é transformado	Preserva os quantis quando o desfecho é transformado
É sensível a valores extremos	É robusta a valores extremos

As principais limitações da regressão quantílica, particularmente para estimativas dos percentis de referência, são: 1) as curvas quantílicas próximas aos extremos variam mais do que aquelas no centro da distribuição devido ao fato de que essas curvas são suportadas por menos observações; 2) diferentes curvas quantílicas para diferentes valores de p podem se cruzar (gerando uma probabilidade negativa); 3) o modelo de regressão quantílica não permite interpolação entre curvas quantílicas (para diferentes valores de p) nem extrapolações além das curvas do percentil externo; 4) o modelo de regressão quantílica ajustado não possui uma medida geral de ajuste, e isso dificulta a comparação dos modelos; 5) a definição dos resíduos de um modelo de regressão quantílica ajustado é menos acessível do que os demais modelos; e 6) o modelo de regressão quantílica ajustado não possui uma fórmula explícita que permita o cálculo do

quantil $\gamma_p(x)$ dado p e/ou o escore z dado y e x (45). Assim, estes modelos não foram considerados.

3.4.5 Modelos lineares generalizados e modelos aditivos generalizados

Diversas técnicas de modelagem foram desenvolvidas para tornar os modelos de regressão mais flexíveis. Por exemplo, para lidar com os pressupostos muito rígidos dos modelos lineares, foram propostos os modelos lineares generalizados (GLM - *generalized linear models*) e, mais recentemente, os modelos aditivos generalizados (GAM - *generalized additive models*). Nas duas situações, a distribuição normal foi flexibilizada para qualquer distribuição da família exponencial. Os modelos GAM, através do uso de métodos de suavização, ainda possuem a flexibilidade de modelar relações não lineares entre preditoras e desfecho. (28, 46)

Contudo, ainda existem casos que não se ajustam a essas modelagens, como, por exemplo, quando as distribuições da família exponencial não se adequam, ou quando mais parâmetros da distribuição podem ser melhor explicados se também forem modelados em função de variáveis explicativas. Dentre as opções de modelos de regressão, o modelo aditivo generalizado para localização, escala e forma (GAMLSS - *generalised additive model for location, scale and shape*) tem se destacado devido a sua flexibilidade e aplicabilidade, particularmente para a estimativa dos percentis de referência. (45, 47-49)

3.4.6 Modelo aditivo generalizado para localização, escala e forma

O GAMLSS é uma classe de modelos de regressão semiparamétricos que acomodam diferentes distribuições para a variável resposta (desfecho). Permite que, além da média, outros parâmetros das distribuições (por exemplo, parâmetros de escala e forma) sejam modelados em função das variáveis preditoras, através de funções lineares ou suavizadas (45, 47). As funções suavizadas são especialmente úteis quando a relação entre preditoras e desfecho assumem comportamento não só crescente ou decrescente, mas, crescimento e decréscimo ao longo dos valores da preditora. Este é o caso, por exemplo, dos valores de ângulo de fase que, segundo a literatura, tendem a aumentar nos primeiros anos de vida, mas depois estabilizam e diminuem nas idades mais avançadas

(7). Essa classe de modelos foi proposta em 2005 por Rigby e Stasinopoulos (47) e a sua criação surgiu a partir da evolução de ferramentas já disponibilizadas em outros modelos, particularmente os de regressão linear, lineares generalizados e generalizados aditivos. Uma das principais vantagens do GAMLSS é que ele permite a opção de um modelo com assimetria ou curtose mais flexível e não fixado apenas na distribuição dos parâmetros μ e σ (45). O modelo pode ser apresentado da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
 & \overset{\text{ind}}{Y} \sim D(\mu, \sigma, \nu, \tau), \\
 & g_1(\mu) = \mathbf{X}_1\boldsymbol{\beta}_1 + s_{11}(x_{11}) + \dots + s_{1j_1}(x_{1j_1}), \\
 & g_2(\sigma) = \mathbf{X}_2\boldsymbol{\beta}_2 + s_{21}(x_{21}) + \dots + s_{2j_1}(x_{1j_1}), \\
 & g_3(\nu) = \mathbf{X}_3\boldsymbol{\beta}_3 + s_{31}(x_{31}) + \dots + s_{3j_1}(x_{3j_1}), \\
 & g_4(\tau) = \mathbf{X}_4\boldsymbol{\beta}_4 + s_{41}(x_{41}) + \dots + s_{4j_1}(x_{4j_1}),
 \end{aligned}$$

onde Y é o desfecho e $D(\mu, \sigma, \nu, \tau)$ é uma distribuição de quatro parâmetros. O parâmetro μ é de locação, σ de dispersão e ν e τ são parâmetros de forma da distribuição que estão frequentemente relacionados com os aspectos da assimetria e da curtose da distribuição (45, 47). As funções $g_1(\mu)$, $g_2(\sigma)$, $g_3(\nu)$ e $g_4(\tau)$ são funções de ligação que podem ser modeladas mediante as preditoras. O conjunto de preditoras X_1 , X_2 , X_3 e X_4 não necessariamente precisam ser as mesmas e as funções de suavização são utilizadas para ajustar relações não lineares.(50)

Ajuste de modelos GAMLSS para curvas de percentis utilizando o aplicativo R

De maneira geral, a seleção dos elementos de um modelo GAMLSS é definida a partir da seleção de quatro componentes principais: distribuição da variável de desfecho, função de ligação, variáveis preditoras e suavização dos parâmetros. A seguir, serão apresentados os passos utilizados neste trabalho para o ajuste do modelo utilizando o pacote GAMLSS do R. (50)

Escolha da família de distribuição para a variável desfecho

Diferentes famílias de distribuição $D(\mu, \sigma, \nu, \tau)$ podem ser utilizadas no ajuste de modelos GAMLSS. A seleção da família mais adequada envolve a comparação de modelos ajustados a partir de diferentes distribuições. O pacote GAMLSS do R tem a função LMS (Lambda para inclinação da curva, Mu para a mediana, Sigma para o coeficiente de variação) que facilita esta tarefa. A função LMS faz o ajuste com diferentes famílias e determina qual das famílias oferece o melhor ajuste (51). Essa função foi inicialmente planejada para auxiliar na estimativa de curvas de crescimento e hoje está sendo aplicada em diversos cenários de curvas de percentis. A maior limitação dessa função consiste em que ela pode ser aplicada apenas quando o modelo tem somente uma variável preditora. Além de auxiliar no processo da escolha da família, a função LMS realiza a estimativa do poder da transformação da variável preditora, caso seja necessário transformá-la (49, 51). A função LMS inicia o processo de modelagem com a estimativa do poder da transformação da variável preditora. Após essa etapa, a função realiza o processo de seleção da família de distribuição mais adequada para a variável preditora. Dentro da gama expressiva de famílias disponíveis, as famílias *Box-Cox Cole and Green orig.* (BCCGo); *Box-Cox Power Exponential orig.* (BCPEo) e *Box-Cox-t* (BCTo) são as recomendadas para os modelos de estimativas de curvas de percentis. Essas famílias são apropriadas quando o desfecho é positivo e não inclui zeros. Caso o modelo tenha mais que uma variável preditora, a estratégia comumente utilizada para a comparação dos modelos GAMLSS é a partir da avaliação dos resíduos por meio do critério de Akaike generalizado (GAIC - *generalized Akaike information criterion*) (49, 51).

Escolha dos hiperparâmetros

A escolha dos hiperparâmetros por meio da aplicação da função P-spline é um dos métodos de identificação mais recomendado, pois é rápido e eficiente (45, 48).

Seleção da função de ligação

Cada família de distribuição tem um conjunto de funções de ligação sugerido pelo pacote GAMLSS. Por exemplo, para a família de distribuição BCCGo, adequada para desfechos que assumem somente valores positivos e que possui três parâmetros, as funções ligação sugeridas, são: μ =logarítmica, σ =logarítmica e ν =identidade. No entanto,

é possível modificar essas funções de ligação, caso seja necessário. A função *show.link* disponibiliza as opções de funções de associação para cada família (49, 51).

Seleção do termo aditivo (variáveis preditoras)

Existem diversas estratégias que podem ser aplicadas para a seleção das variáveis preditoras mediante o pacote GAMLSS. Esse pacote disponibiliza uma série de funções que podem auxiliar na etapa de seleção dos modelos das diferentes variáveis preditoras, como *drop1*, *add1*, *add1ALL*, *drop1ALL*, *stepGAIC*, *stepGAICAA.A*, *stepGAICAA.B*, ou pode ser realizado por meio do método tradicional como em qualquer modelo de regressão (48, 51).

Escolha dos parâmetros de suavização

O pacote GAMLSS oferece uma série de métodos de suavização. Segundo a literatura, os métodos de suavização mais adequados para a estimativa de curvas de percentis são o *cubic splines* e o *P-splines*. Os resultados de ambos são, geralmente, muito próximos. (52)

Ferramentas que auxiliam na seleção dos modelos

O pacote GAMLSS oferece uma série de funções para auxiliar na escolha do modelo. Por exemplo, os diferentes modelos podem ser comparados usando seus desvios globais (GDEV - *global deviance*). O $GDEV = -2l(\hat{\theta})$, em que $l(\hat{\theta})$ é o logaritmo da função de verossimilhança. Esta quantidade é utilizada no critério $GAIC(\kappa) = GDEV + (\kappa \times df)$. O *df* denota o total efetivo de graus de liberdade do modelo e κ é a penalidade para cada grau de liberdade utilizado. Se $\kappa = 2$, então o critério coincide com o critério de Akaike (AIC - *Akaike information criterion*). Se $\kappa = \ln(n)$, então o critério coincide com o critério de informação bayesiano (BIC - *bayesian information criterion*). O $GAIC(\kappa)$ penaliza modelos com muitos parâmetros, de forma que, para algum κ escolhido, quanto menor o valor de $GAIC(\kappa)$, melhor ajustado é considerado o modelo (48, 51).

Uma das formas de avaliarmos os ajustes dos modelos é mediante a análise dos resíduos. A função GAMLSS utiliza somente os resíduos quantílicos normalizados (48, 51). A principal justificativa para o uso dos resíduos normalizados consiste em que,

qualquer que seja a distribuição da variável resposta, considerando que o modelo está correto, seus valores reais apresentarão um padrão de distribuição normal (48).

Os resíduos quantílicos normalizados podem ser avaliados no pacote GAMLSS mediante uma série de funções, sendo as funções *Q.stats* e *worm plot* (ou gráfico de minhoca) as estratégias mais recomendadas para avaliação dos resíduos na estimativa das curvas de percentis. A seguir uma breve descrição destas funções.

A função *Q.stats* tem como objetivo principal identificar quais os resíduos que são “significativamente” diferentes de uma distribuição normal em relação aos parâmetros (média, variância, assimetria e curtose) nos intervalos de uma variável explicativa. Além disso, essa função sugere quais parâmetros da distribuição falharam no ajuste do modelo. Nessa função, os valores de “Z” devem ter uma distribuição próxima da normal sob a hipótese nula de que os resíduos reais estão em um padrão normalmente distribuído. Os valores dos resíduos positivos ou negativos significativos e <-2 ou >2 indicam que os resíduos têm maior ou menor média, variância, assimetria ou curtose do que a distribuição normal padrão nula, e indicam inadequações no modelo. Nessas situações, o modelo para os parâmetros μ , σ , ν ou τ pode precisar de diferentes graus de liberdade para uma melhor adequação. Por exemplo, se a média residual em uma faixa etária for muito alta, o modelo para μ pode precisar de mais graus de liberdade para que o ajuste do μ do modelo aumente na faixa etária. A estatística de Agostino, descrita na função *Q.stats*, deve ser comparada com o valor de 5% de uma distribuição qui-quadrado com 2 graus de liberdade (48, 51).

Já a função *worm plot* é utilizada para identificar regiões ou intervalos de uma variável explicativa dentro da qual o modelo não ajusta os dados de maneira adequada, reconhecida como violação do modelo. A função *worm plot* pode originar gráficos únicos ou múltiplos. É uma ferramenta diagnóstica para avaliar os resíduos de intervalos diferentes que não se sobrepõem, de uma ou mais variáveis explicativas (48, 51).

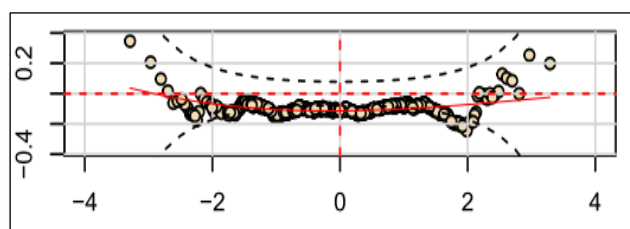


Figura 4. Exemplo de um gráfico de minhoca (*worm plot*) com uma média residual muito baixa.

Características do gráfico de minhoca exemplificadas na figura 4

Os pontos em forma de círculo (ou a minhoca) do gráfico *worm plot* mostram o quanto os resíduos estão distantes dos valores esperados representados na figura pela linha horizontal vermelha pontilhada. Quanto mais próximos os pontos estão da linha horizontal, mais próxima está a distribuição dos resíduos da linha de distribuição de padrão normal. O intervalo de confiança de 95% dos pontos é dado pelas duas curvas elípticas. Se o modelo estiver correto, esperamos que aproximadamente 95% dos pontos estejam localizados entre essas duas curvas elípticas e 5% fora. Uma porcentagem maior de pontos fora das duas curvas elípticas ou um deslocamento sistemático evidente da linha horizontal indica que a distribuição ajustada (ou os termos ajustados) do modelo são inadequados para explicar a resposta avaliada. O gráfico também pode identificar pontos extremos que estejam fora das curvas elípticas (48, 51).

A curva vermelha próxima aos pontos é um ajuste dos pontos no gráfico *worm plot*. A forma desse ajuste reflete diferentes inadequações no modelo. Por exemplo, se o nível dos pontos no gráfico *worm plot* estiver abaixo da linha horizontal na sua origem (Figura 16), isso indica que a média residual está muito baixa. Isso pode ser corrigido, por exemplo, diminuindo o padrão de μ , tornando-o mais flexível ou mudando a distribuição do modelo. Assim como uma tendência linear (positiva ou negativa), uma forma quadrática (uma forma de U ou U invertida) ou uma forma cúbica (forma de S) indicam um problema com a variância, com assimetria ou a curtose dos resíduos respectivamente (48, 51).

As funções de diagnóstico que podem auxiliar na etapa de seleção dos modelos a partir das diferentes opções da função de ligação são: desvio (*deviance*), GAIC e *worm plot* (53, 54).

4. JUSTIFICATIVA

O AF é um parâmetro da BIE que tem sido interpretado como indicador da saúde celular e, conseqüentemente, como uma importante ferramenta preditora dos diferentes estados de saúde. No entanto, um número expressivo desses estudos clínicos avalia o AF a partir de pontos de corte gerados no grupo controle da população estudada, tornando os resultados não generalizáveis para outras populações (1). Apesar da importância dessa ferramenta na prática clínica, existe escassez de valores de referência para o AF que sejam generalizáveis. Somando-se a esse fato, não existe consenso na literatura sobre quais fatores determinantes devem ser considerados na avaliação do AF.

Em uma busca sistemática de estudos sobre valores de referência para o AF publicados até fevereiro de 2020 não identificamos estudos brasileiros que tenham tido como objetivo principal descrever valores de referência para a nossa população nas diferentes faixas etárias e avaliar os possíveis determinantes associados a esse desfecho. No entanto, nessa busca, identificamos nove artigos que disponibilizam médias do AF a partir da avaliação de participantes brasileiros considerados hígidos. Sendo que apenas cinco destes incluíram apenas participantes saudáveis (8-12).

Dentro deste cenário, a presente tese visa a contribuir com os valores de referência para a população brasileira e os possíveis determinantes relacionados com o AF para que os resultados dessa ferramenta prognóstica possam ser utilizados na prática clínica. Nossa proposta é realizar uma revisão sistemática com meta-análise para agregar, em um trabalho único, toda a informação da literatura sobre estimativas de AF na população de indivíduos saudáveis. E também, conduzir um estudo original com o objetivo de estimar valores de referência para o AF da BIE para ambos os sexos e para uma ampla faixa etária, com base em amostra de indivíduos do Rio Grande do Sul. Pretende-se ainda, com o estudo original, avaliar outros possíveis determinantes do AF de modo a contribuir com estudos futuros de valores de referência.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Estimar valores de referência do Ângulo de Fase da BIE.

5.2 Objetivo secundário

Avaliar possíveis determinantes do Ângulo de Fase da BIE.

6. REFERÊNCIAS

1. Norman K, Stobaus N, Pirlich M, Bomya-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31(6):854-61.
2. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN, Jr. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):49-52.
3. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(1):16-23.
4. Garlini LM, Alves FD, Ceretta LB, Perry IS, Souza GC, Clausell NO. Phase angle and mortality: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(4):495-508.
5. Gonzalez M, Barbosa-Silva T, Bielemann R, Gallagher D, Heymsfield S. Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):712-6.
6. Kuchnia AJ, Teigen LM, Cole AJ, Mulasi U, Gonzalez MC, Heymsfield SB, et al. Phase angle and impedance ratio: Reference cut-points from the United States National Health and nutrition examination survey 1999–2004 from bioimpedance spectroscopy data. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2017;41(8):1310-5.
7. Barbosa-Silva MCG, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson Jr RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex-. *The American journal of clinical nutrition.* 2005;82(1):49-52.
8. Mathias-Genovez M, Oliveira C, Camelo J, Del-Ciampo L, Monteiro J. Bioelectrical Impedance of Vectorial Analysis and Phase Angle in Adolescents. *J Am Coll Nutr.* 2016;35(3):262-70.
9. Koury J, Trugo N, Torres A, Trugo N, M. N, Torres A. Phase angle and bioelectrical impedance vectors in adolescent and adult male athletes. *Int J Sport Physiol.* 2014;9(5):798-804.
10. Barufaldi L, Conde W, Schuch I, Duncan B, Castro T. Bioelectrical impedance values among indigenous children and adolescents in Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;30(1):39-45.
11. Margutti A, Monteiro J, Camelo J. Reference distribution of the bioelectrical impedance vector in healthy term newborns. *Brit J Nutr.* 2010;104(10):1508-13.
12. Toffano R, Hillesheim E, Margutti A, Camelo J, Ferraz I, Del-Ciampo L, et al. Bioelectrical Impedance Vector Analysis in Healthy Term Infants in the First Three Months of Life in Brazil. *J Am Coll Nutr.* 2018;37(2):93-8.
13. Kushner R, H. L. Whole-body impedance what does it measure. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:388-96.
14. Kushner R. Bioelectrical impedance analysis: A review of principles and applications. *J Am Coll Nutr.* 1992;11:199-209.
15. Kumar S, Dutt A, Hemraj S, Bhat S, Manipadybhima B. Phase angle measurement in healthy human subjects through bio-impedance analysis. *Iran J Basic Med Sci.* 2012;15(6):1180-4.
16. Stahn A, Terblanche E, Gunga H. Use of Bioelectrical Impedance: General Principles and Overview. *Handbook of Anthropometry: Springer, New York, NY; 2012. p. 49-90.*

17. Schmidt SC, Bosy-Westphal A, Niessner C, Woll A. Representative body composition percentiles from bioelectrical impedance analyses among children and adolescents. The MoMo study. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2712-20.
18. Guida B, Trio R, Pecoraro P, Gerardi M, Laccetti R, Nastasi A, et al. Impedance vector distribution by body mass index and conventional bioelectrical impedance analysis in obese women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2003;13(2):72-9.
19. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, Later W, Wiese S, Muller M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN-Parenter Enter.* 2006;30(4):309-16.
20. Mundstock E, Amaral M, Baptista R, Sarria EE, dos Santos R, Filho A, et al. Association between phase angle from bioelectrical impedance analysis and level of physical activity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2019;38(4):1504-10.
21. Kyle UG. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-43.
22. Mattiello R, Amaral MA, Mundstock E, Ziegelmann P. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. *Clin Nutr.* 2019.
23. Souza M, Tomeleri C, Ribeiro A, Schoenfeld B, Silva A, Sardinha L, et al. Effect of resistance training on phase angle in older women: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Spor.* 2016;27(11):1-9.
24. Ribeiro A, Schoenfeld B, Souza M, Tomeleri C, Silva A, Teixeira D, et al. Resistance training prescription with different load-management methods improves phase angle in older women. *Eur J Sport Sci.* 2017;17(7):913-21.
25. Wilms B, Frick J, Ernst B, Mueller R, Wirth B, Schultes B. Whole body vibration added to endurance training in obese women - A pilot study. *Int J Spor Med.* 2012;33(9):740-3.
26. Meleleo D, Bartolomeo N, Cassano L, Nitti A, Susca G, Mastrototaro G, et al. Evaluation of body composition with bioimpedence. A comparison between athletic and non-athletic children. *Eur J Sport Sci.* 2017;17(6):710-9.
27. Krieger N. *Epidemiology and the People's Health: Theory and Context.* 1 ed: Oxford University Press; 2011 01/01. 1-400 p.
28. Harrell F. *Regression modeling strategies. With applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis.* 2 ed: Springer International Publishing; 2015. 1-124 p.
29. Albanese C, Diessel E, Genant H. Clinical Applications of Body Composition Measurements Using DXA. *J Clin Densitom.* 2003;6(2):75-85.
30. Santana N, Pinho C, da-Silva C, dos-Santos N, Mendes R. Phase Angle as a Sarcopenia Marker in Hospitalized Elderly Patients. *Nutr Clin Pract.* 2018;33(2):232-7.
31. Lezzoni L. *Risk Adjustment for Measuring Health Outcomes.* 4 ed: Health Administration Press; 2013.
32. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Sala P, Andraus W, D'Albuquerque LAC, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J Hepatol.* 2017;9(7):401.
33. de Blasio F, Scalfi L, Di Gregorio A, Alicante P, Bianco A, Tantucci C, et al. Raw bioelectrical impedance analysis variables are independent predictors of early all-cause mortality in patients with COPD. *Chest.* 2019;155(6):1148-57.
34. Maddocks M, Kon S, Jones S, Canavan J, Nolan C, Polkey M, et al. Validity of phase angle as a health indicator in stable COPD. *Eur Respir J.* 2014;44(Suppl 58).

35. Pereira MME, Queiroz MdSC, de Albuquerque NMC, Rodrigues J, Wiegert EVM, Calixto-Lima L, et al. The prognostic role of phase angle in advanced cancer patients: a systematic review. *Nutr Clin Pract*. 2018;33(6):813-24.
36. Piccoli A, Pillon L, Dumler F. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition*. 2002;18(2):153-67.
37. Warren B, editor *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Baylor University Medical Center Proceedings; 2015: Taylor & Francis Group LLC.
38. Harrell F. *Regression Modeling Strategies*. 1 ed. New York, NY: Springer-Verlag New York; 2001.
39. Marrie R, Dawson N, Garland A. Quantile regression and restricted cubic splines are useful for exploring relationships between continuous variables. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(5):511-7. e1.
40. Huang Q, Zhang H, Chen J, He M. Quantile Regression Models and Their Applications: A Review. *J Biom Biostat* 2017;08(03):4-10.
41. Koenker R. Quantile Regression. *J Econometrics Persp*. 2005;15(4):143-56.
42. Koenker R, Chernozhukov V, He X, Peng L. *Handbook of quantile regression*. 1st ed: CRC press; 2018.
43. Koenker R. *Quantile Regression in R: A Vignette*. 2019.
44. Rodriguez RN, Yao Y, editors. Five things you should know about quantile regression. *Proceedings of the SAS global forum 2017 conference*, Orlando; 2017.
45. Stasinopoulos M, Rigby R, Heller G, Voudouris V, De Bastiani F. *Flexible regression and smoothing: using GAMLSS in R*. 1st ed: Chapman and Hall/CRC; 2017. 447-519 p.
46. Wood SN. *Generalized additive models: an introduction with R*: CRC press; 2017.
47. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized additive models for location, scale and shape (with discussion). *J R Statist Soc*. 2005;54(3):507-54.
48. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Automatic smoothing parameter selection in GAMLSS with an application to centile estimation. *Stat Methods Med Res*. 2014;23(4):318-32.
49. Stasinopoulos M, Rigby R. Generalized additive models for location scale and shape (GAMLSS) in R. *J Stat Softw*. 2007;23(7):1-46.
50. Stasinopoulos D, Rigby R, Akantziliotou C. Instructions on how to use the GAMLSS package in R. Accompanying documentation in the current GAMLSS help files,(see also <http://www.gamlss.org/>). 2006.
51. Stasinopoulos M, Rigby B, Voudouris V, Akantziliotou C, Enea M, Kiose D. Package ‘gamlss’. cran.r-project.org; 2019-20.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese teve como objetivos estimar os valores de referência e os determinantes do AF da BIE. Estes foram obtidos a partir de dois estudos: uma revisão sistemática com meta-análise e um artigo com delineamento transversal, com uma amostra brasileira.

A partir da revisão sistemática, podemos inferir que, em ambos os sexos, há um aumento progressivo da média do AF, desde a infância até o início da idade adulta, seguido de uma diminuição progressiva com o envelhecimento contínuo; que os homens têm valores de AF maiores em comparação às mulheres; e que não existe um consenso em relação a quais são os determinantes associados aos valores do AF em indivíduos saudáveis.

O nosso estudo com delineamento transversal apresentou a primeira curva de referência para AF em uma amostra brasileira com participantes na faixa etária de 5 a 80 anos. Os resultados deste estudo mostraram um padrão de crescimento, estabilização e diminuição dos valores do ângulo de fase com o avanço da idade, tanto em homens quanto em mulheres, semelhante aos achados da nossa revisão sistemática.

Além disso, este estudo também identificou que homens e mulheres apresentam diferentes fatores determinantes associados com as estimativas do AF. Estes achados reforçam a necessidade de considerar as estimativas do AF de forma independente para ambos os sexos; e que variáveis biológicas e sociais devem ser consideradas associadas a esse desfecho.

Estudos anteriores mostram que o AF de BIE pode ser usado na prática clínica como ferramenta prognóstica em diversas situações clínicas. Estes estudos fornecem valores de referência e os determinantes associados ao AF, achados que podem contribuir para o uso da ferramenta.

ARTIGO 1

Bioimpedance phase angle in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects.

Publicado na revista *Clinical Nutrition*

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.07.004>

ARTIGO 2

Reference centiles for phase angle in a cross-sectional study of Brazilian healthy individuals aged 5 to 80 years.

A ser submetido para publicação.

Apêndice I - Aprovação do projeto do artigo transversal pelo Comitê de Ética em Pesquisa

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Valores de Referência de Composição Corporal para a População Brasileira

Pesquisador: Rita Mattiello

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 48270515.3.1001.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.187.802

Apresentação do Projeto:

O pesquisador principal do estudo: "Valores de Referência de Composição Corporal para a População Brasileira" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 03/07/2017, a emenda 4, contendo os seguintes documentos:
- 4emenda.pdf

Objetivo da Pesquisa:

O pesquisador principal do estudo: "Valores de Referência de Composição Corporal para a População Brasileira" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 03/07/2017, a emenda 4, contendo os seguintes documentos:
- 4emenda.pdf

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador principal do estudo: "Valores de Referência de Composição Corporal para a População Brasileira" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 03/07/2017, a emenda 4, contendo os seguintes documentos:
- 4emenda.pdf

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador principal do estudo: "Valores de Referência de Composição Corporal para a População Brasileira" encaminhou ao CEP-PUCRS, em 03/07/2017, a emenda 4, contendo os

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@puccrs.br

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 20 de Junho de 2019

Assinado por:

Paulo Vinicius Sporleder de Souza
(Coordenador(a))

Apêndice II - Termos de consentimento e assentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS PARTICIPANTES DA PESQUISA (adultos)

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo para se conhecer melhor sobre a composição corporal, intitulado “**Valores de Referência para Composição Corporal para a População brasileira**”. Coordenada pela pesquisadora Profa. Dra. Rita Mattiello.

Antes de consentir com a participação no estudo, solicitamos que você leia as informações contidas neste termo de consentimento.

O presente estudo tem como objetivo realizar uma avaliação do estado nutricional e da composição corporal (o quanto o corpo tem de gordura, músculo, água e osso). Estas avaliações serão realizadas através dos seguintes questionários: perguntas gerais sobre o nível socioeconômico e relacionadas à saúde, avaliação do nível de atividade física, avaliação do consumo alimentar, avaliação dos caracteres sexuais secundários (apenas nas crianças e adolescentes), avaliação da autoimagem corporal (como a pessoa vê a imagem do próprio corpo). Também serão feitas a realização das seguintes medidas: peso, altura, medição das dobras cutâneas (preguinhas no corpo que avaliam a quantidade de gordura em algumas áreas), dos segmentos (parte do corpo) e da espessura (tamanho) do tecido adiposo (gordura), dos perímetros (tamanhos) corporais, dos diâmetros, análise de bioimpedância (exame que avalia o quanto o corpo tem de gordura, músculo, água e osso) e teste de dinamômetro (exame que avalia a força).

No Brasil, ainda não existem, para a maioria desses exames, valores de referência da composição corporal (valores do que é normal) da população brasileira.

1. Qual é objetivo principal do estudo?

O objetivo principal deste estudo é avaliar a composição corporal e o estado nutricional da população brasileira, obtendo valores de referência para os brasileiros. Assim toda vez que uma pessoa realizar exames para avaliação da composição corporal e análise nutricional, (iremos saber se os valores encontrados estão parecidos com os valores da maioria das pessoas com mesmo sexo e idade) e se a composição do corpo dela está “normal”. Isto é, se os resultados dos exames estão parecidos com os valores de uma pessoa saudável, com a mesma idade e sexo ou se estes valores estão mais altos ou mais baixos do que o esperado.

2. Como o estudo será realizado e qual será a minha participação no estudo?

A avaliação da composição corporal será realizada na escola onde seu (a) filho (a) estuda, no Centro de Extensão Universitária Vila Fátima (CEUVF)- PUCRS, no Centro de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital São Lucas da PUCRS ou mediante comunicação verbal. A

avaliação da composição corporal e do estado nutricional será conduzida através das seguintes técnicas:

Questionários: serão aplicados questionários referentes a dados demográficos e socioeconômicos e relacionados à saúde, sobre o nível de atividade física e sobre alimentação.

Avaliação da autoimagem corporal: a sua autoimagem corporal será avaliada com figuras que serão distribuídas conforme seu sexo. Após a visualização das imagens você irá identificar qual a imagem que é mais parecida com o seu corpo, qual você gostaria de ter, qual alguém da sua idade deveria ter e qual é mais saudável.

Aferição do peso (massa corporal) e da altura (estatura): o peso, cujo termo técnico é massa corporal, será verificado com a pessoa em pé, com o mínimo de roupas e descalço, através de uma balança digital. A estatura em pé será aferida através de um aparelho chamado estadiômetro, também será verificada a estatura sentada, onde o participante sentará em um banco para realizar a medida. Também será verificada a altura do joelho em idosos. Nestas aferições você não sentirá nenhuma dor ou desconforto.

Espessura das dobras cutâneas: será utilizado um aparelho chamado adipômetro para determinar a espessura das dobras cutâneas, que é uma medida que serve para através de um cálculo tentar descobrir quanta gordura a pessoa tem. Ela mede a “grossura” da pele e da gordura que fica entre as camadas de pele (tamanho das gordurinhas). As dobras que serão medidas são: subescapular (nas costas), tricipital (no braço), bicipital (no braço), axilar média (perto da axila), supra ilíaca (na lateral do abdômen), abdominal (barriga), coxa (55), panturrilha. Durante a realização do exame, você sentirá apenas um beliscão rápido.

Aferição dos perímetros (circunferências) corporais: perímetro é uma medida circular de alguma parte do corpo. Para esta medida será utilizada uma fita métrica (que apenas passará ao redor da área do corpo que está sendo medida). As circunferências que serão realizadas são: braços relaxados (sem fazer força) e contraídos (fazendo força “muque”), cintura, quadril, coxa média, panturrilha. Sem que se sinta qualquer dor ou desconforto.

Diâmetros: serão avaliados os diâmetros ósseos (que são a menor distância entre duas partes ósseas definidas) através de um aparelho chamado paquímetro. Você não sentirá dor, pode sentir algum leve desconforto como um rápido aperto sobre o osso que estará sendo medido.

Análise de bioimpedância: este teste serve para ver o quanto de gordura tem no corpo, para a sua realização será utilizado um aparelho contendo 8 eletrodos (prendedores) que serão fixados ao corpo (4 nas mãos e 4 nos pés). Esses eletrodos farão a condução de correntes elétricas de baixa intensidade imperceptível pelo corpo (não dá para sentir nada). O participante deverá descansar durante 10 minutos e deverá estar em jejum de uma hora e com bexiga vazia. O tempo de médio para realização do exame é de 5 minutos. Você não sentirá nenhuma dor ou desconforto ao realizar este exame.

Espessura do tecido adiposo subcutâneo: para a análise da espessura do tecido adiposo será utilizado um ecógrafo (aparelho que mede o tamanho da gordura), com uma sonda (56). A

sonda será posicionada em alguns pontos anatômicos (locais do corpo) para avaliação da espessura de tecido adiposo subcutâneo, nos músculos tríceps braquial cabeça longa, bíceps braquial, vasto lateral e gastrocnêmio medial. A sonda será embebida em gel e a pele do sujeito não será comprimida. Uma imagem de cada ponto anatômico será gravada para posterior análise. Você não sentirá dor ou desconforto ao realizar este exame.

Dinamometria: o teste de preensão manual será realizado com o aparelho Dinamômetro para medir a capacidade de força máxima estática de preensão da mão. Você não sentirá dor ou desconforto na realização deste exame, apenas terá que fazer força por apenas alguns segundos.

Você será convidado a realizar uma vez todas as avaliações, mas caso você queira participar iremos repetir as avaliações horas depois e um ano após a primeira avaliação.

3. Quais os riscos e os benefícios do estudo?

Os riscos da participação da pesquisa são mínimos, visto que, todas as avaliações que serão realizadas na pesquisa não apresentam nenhum risco conhecido.

Ao participar do nosso estudo você irá auxiliar os pesquisadores a melhorar os conhecimentos sobre a composição corporal e o estado nutricional da população brasileira. Além de ter acesso aos resultados dos seus exames que lhe forneceram uma avaliação da sua composição corporal.

4. Quem terá acesso às informações deste estudo?

Os dados e os resultados individuais da pesquisa são confidenciais e não poderão ser utilizadas para outros objetivos que não estejam descritos neste termo de consentimento. Os resultados deste estudo deverão ser publicados, mas a identidade dos participantes não será revelada em nenhum momento. O Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS poderá ter acesso aos dados da pesquisa para poder assegurar que seus direitos estão sendo protegidos.

5. Quais são as compensações da participação no estudo?

Não haverá custos para os participantes do estudo. Você também não receberá nenhum pagamento pela participação na pesquisa.

6. Poderei desistir da participação no estudo?

Você pode em qualquer momento cancelar sua participação no estudo. Isto não influenciará o andamento do estudo e seus resultados e a forma como você ou seus pais e avós serão tratados nos locais onde o estudo estará sendo realizado.

7. Qual será o compromisso dos pesquisadores para oferecer aos participantes informações atualizadas do estudo?

Os participantes do estudo saberão os resultados dos seus exames realizados bem como, após a publicação dos dados, terão acesso às informações obtidas no estudo. Caso tenha interesse nos resultados entre em contato com os pesquisadores responsáveis do estudo.

8. Qual será a disponibilidade de tratamento médico e indenização em casos e danos?

Fui informado de que, caso existirem desconfortos dos participantes causados diretamente pela realização da pesquisa, terei direito a tratamento médico e à indenização, conforme estabelecido em lei.

9. A quem devo me dirigir para maiores informações sobre a pesquisa?

Se você tiver qualquer dúvida sobre seus direitos como participante do estudo, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa PUCRS pelo telefone (51) 3320-3000 ramal 3345, horário 08:00 às 12:00 e 13:35 às 17:00. Endereço: Avenida Ipiranga, 6681–Prédio 40, sala 505 CEP 90619-900. Assim como entrar em contato com a pesquisadora Rita Mattiello no celular (51)93273252.

Favor preencher abaixo, se concordar em participar do estudo:

Eu, _____, concordo em participar do estudo intitulado: **“Valores de Referência para Composição Corporal para a População brasileira”**. Fui informada sobre os reais objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada, estou informada de que o estudo pretende avaliar a composição corporal da população brasileira, para que haja um melhor entendimento sobre o assunto. Declaro ainda que as minhas dúvidas foram esclarecidas e sei que poderei entrar em contato, caso haja dúvidas. Além disso, sei que as informações dadas neste estudo são confidenciais e que poderei não participar do estudo a qualquer momento; apenas preciso avisar aos pesquisadores a minha decisão, sem que isso interfira como você ou seus pais e avós serão atendidos nos locais onde o estudo está sendo realizado.

Nome do participante _____

Assinatura do participante _____

Contatos: () _____ () _____

Data: __/__/__

Nome do Pesquisador _____

Assinatura do Pesquisador _____

Data: __/__/__

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA OS RESPONSÁVEIS (participantes de menor idade)

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo para se conhecer melhor sobre a composição corporal, intitulado **“Valores de Referência para Composição Corporal para a População brasileira”**. Coordenada pela pesquisadora Profa. Dra. Rita Mattiello.

Antes de permitir a participação de seu (57) filho (a), solicitamos que você leia as informações contidas neste termo de consentimento.

O presente estudo tem como objetivo realizar uma avaliação do estado nutricional e da composição corporal (o quanto o corpo tem de gordura, músculo, água e osso). Estas avaliações serão realizadas através dos seguintes questionários: perguntas gerais sobre o nível socioeconômico e relacionadas a saúde, avaliação do nível (quantidade) de atividade física, avaliação do consumo alimentar (quantidade de comida), avaliação dos caracteres sexuais (fase do estado maturacional) secundários (apenas nas crianças e adolescentes), avaliação da autoimagem corporal (como a pessoa vê a imagem do corpo). Também serão feitas a realização das seguintes medidas: peso, altura, medição das dobras cutâneas (preguinhas no corpo que avaliam a quantidade de gordura em algumas áreas), dos segmentos (parte do corpo) e da espessura (tamanho) do tecido adiposo (gordura), dos perímetros (tamanhos) corporais, dos diâmetros, análise de bioimpedância (exame que avalia o quanto o corpo tem de gordura, músculo, água e osso) e teste de dinamometria (exame que avalia a força).

No Brasil, ainda não existem, para a maioria desses exames, valores de referência da composição corporal (valores do que é normal) da população brasileira.

1. Qual é objetivo principal do estudo?

O objetivo principal deste estudo é avaliar a composição corporal e o estado nutricional da população brasileira, obtendo valores de referência para os brasileiros. Assim toda vez que uma pessoa realizar exames para avaliação da composição corporal e análise nutricional, (iremos saber se os valores encontrados estão parecidos com os valores da maioria das pessoas com mesmo sexo e idade) e se a composição do corpo dela está “normal”. Isto é, se os resultados dos exames estão parecidos com os valores de uma pessoa saudável, com a mesma idade e sexo ou se estes valores estão mais altos ou mais baixos do que o esperado.

2. Como o estudo será realizado e qual será a participação do meu (a) filho (a) no estudo?

A avaliação da composição corporal e do estado nutricional será realizada na escola onde seu filho (a) estuda ou no Centro de Extensão Universitária Vila Fátima da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (CEUVF)-PUCRS, no Centro de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital São Lucas da PUCRS ou mediante comunicação verbal. A avaliação da composição corporal será conduzida através das seguintes técnicas:

Questionários: serão aplicados questionários referentes a dados demográficos e socioeconômicos e relacionados à saúde, sobre o nível de atividade física, avaliação da imagem corporal e sobre a alimentação.

Avaliação dos caracteres sexuais secundários (crianças e adolescentes): seu filho (a) responderá um questionário para avaliação do estágio de maturação sexual que ele se encontra, será realizada por meio de auto avaliação, utilizando-se imagens em preto e branco das características sexuais secundárias fornecidas conforme seu sexo, a fim de que, após essa visualização, identifique em qual estágio de maturação sexual se encontra no período da avaliação.

Avaliação da autoimagem corporal: a autoimagem corporal do seu filho(a) será avaliada com figuras que serão distribuídas conforme seu sexo. Após a visualização das imagens ele (a) irá identificar qual a imagem que é mais parecida com o corpo dele (a), qual é a que ele (a) gostaria de ter, qual é a que alguém da idade dele (a) deveria ter e qual é a mais saudável.

Aferição do peso (massa corporal) e da altura (estatura): o peso, cujo termo técnico é massa corporal, será verificado com a pessoa em pé, com o mínimo de roupas e descalça, através de uma balança digital. A estatura em pé será medida por meio de um aparelho chamado estadiômetro. Também será verificada a estatura sentada, onde o participante sentará em um banco para realizar a medida. Nestas aferições, seu filho (a) não sentirá nenhuma dor ou desconforto.

Espessura das dobras cutâneas: será utilizado um aparelho chamado adipômetro para determinar a espessura das dobras cutâneas, que é uma medida que serve para através de um cálculo tentar descobrir quanta gordura a pessoa tem. Ela mede a “grossura” da pele e da gordura que fica entre as camadas de pele (tamanho das gordurinhas). As dobras que serão medidas são: subescapular (nas costas), tricípital (no braço), bicipital (no braço), axilar média (perto da axila), supra ilíaca (na lateral do abdômen), abdominal (barriga), coxa (55), panturrilha. Durante a realização do exame, seu filho (a) sentirá apenas um beliscão rápido.

Aferição dos perímetros (circunferências) corporais: perímetro é uma medida circular de alguma parte do corpo. Para esta medida será utilizada uma fita métrica (que apenas passará ao redor da área do corpo que está sendo medida). As circunferências que serão realizadas são: braços relaxados (sem fazer força) e contraídos (fazendo força “muque”), cintura, quadril, coxa média, panturrilha. Sem que se sinta qualquer dor ou desconforto.

Diâmetros: serão avaliados os diâmetros ósseos (que são a menor distância entre duas partes ósseas definidas) através de um aparelho chamado paquímetro. Seu filho (a) não sentirá dor, pode sentir algum leve desconforto como um rápido aperto sobre o osso que irá ser medido.

Análise de bioimpedância: este teste serve para ver o quanto de gordura tem no corpo, para a sua realização será utilizado um aparelho contendo 8 eletrodos (prendedores) que serão fixados ao corpo (4 nas mãos e 4 nos pés). Esses eletrodos farão a condução de correntes elétricas de baixa intensidade imperceptível pelo corpo (não dá para sentir nada). O participante deverá descansar durante 10 minutos e deverá estar em jejum de uma hora e com bexiga vazia. O tempo de médio para realização do exame é de 5 minutos. Nesta aferição seu filho (a) não sentirá nenhuma dor ou desconforto.

Espessura do tecido adiposo subcutâneo: para a análise da espessura do tecido adiposo será utilizado um ecógrafo (aparelho que mede o tamanho da gordura), com uma sonda (56). A sonda será posicionada em alguns pontos anatômicos (locais do corpo) para avaliação da espessura de tecido adiposo subcutâneo nos músculos do braço e da perna: tríceps braquial, bíceps braquial, vasto lateral e gastrocnêmio medial. A sonda será embebida em gel e a pele do sujeito

não será comprimida. Uma imagem de cada ponto anatômico será gravada para posterior análise. Seu filho (a) não sentirá dor ou desconforto ao realizar este exame.

Dinamometria: é o teste de preensão (força) manual e será realizado com o aparelho Dinamômetro para medir a capacidade de força máxima estática de preensão da mão. Seu filho (a) não sentirá dor ou desconforto na realização deste exame, apenas terá que fazer força por poucos segundos.

Seu (a) filho (a) será convidado a realizar uma vez todas as avaliações, mas caso você autorize e ele (a) queira participar iremos repetir as avaliações horas depois e um ano após a primeira avaliação.

3. Quais os riscos e os benefícios do estudo?

Os riscos da participação na pesquisa são mínimos, visto que, todas as avaliações que serão realizadas não apresentam nenhum risco conhecido.

Ao participar do nosso estudo seu filho (a) poderá auxiliar os pesquisadores a melhorar os conhecimentos sobre a composição corporal e o estado nutricional da população brasileira. Além de ter acesso aos resultados dos exames que seu filho (a) fizer que lhe fornecerão uma avaliação da composição corporal e avaliação nutricional.

4. Quem terá acesso às informações deste estudo?

Os dados e os resultados individuais da pesquisa são confidenciais e não poderão ser utilizadas para outros objetivos que não estejam descritos neste termo de consentimento. Os resultados deste estudo deverão ser publicados, mas a identidade dos participantes não será revelada em nenhum momento. O Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS poderá ter acesso aos dados da pesquisa para poder assegurar que seus direitos estão sendo protegidos.

5. Quais são as compensações da participação no estudo?

Não haverá custos para os participantes do estudo. Você e seu (57) filho (a) também não receberão nenhum pagamento pela participação na pesquisa.

6. Poderei desistir da participação do meu filho (a) no estudo?

Os responsáveis podem em qualquer momento cancelar a participação do filho (a) no estudo. Isto não influenciará o andamento do estudo e a forma como você ou seu filho (a) são atendidos nos locais onde o estudo está sendo realizado.

7. Qual será o compromisso dos pesquisadores com os participantes, na oferta de informações atualizadas do estudo?

Os participantes do estudo receberão os resultados dos exames realizados bem como, após a publicação dos dados, terão acesso às informações obtidas no estudo. Caso tenha interesse entre em contato com os pesquisadores responsáveis do estudo.

8. Qual será a disponibilidade de tratamento médico e indenização em casos e danos?

Fui informado de que, caso existirem desconfortos dos participantes causados diretamente pela realização da pesquisa, terei direito a tratamento médico e à indenização, conforme estabelecido em lei.

9. A quem devo me dirigir para maiores informações sobre a pesquisa?

Se você tiver qualquer dúvida sobre seus direitos como participante do estudo, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa PUCRS pelo telefone (51)3320-3000 ramal 3345, horário 08:00 às 12:00h e 13:35 às 17:00h. Endereço: Avenida Ipiranga, 6681–Prédio 40, sala 505 CEP 90619-900. Assim como entrar em contato com a pesquisadora Rita Mattiello no celular (51)93273252.

Favor preencher abaixo, se concordar em participar do estudo:

Eu _____, concordo que meu filho (a) participe do Projeto intitulado: **“Valores de Referência para Composição Corporal para a População brasileira”**. Fui informado sobre os reais objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada, estou ciente de que o estudo pretende avaliar a composição corporal e avaliação nutricional da população brasileira, para que haja um melhor entendimento sobre o assunto. Declaro ainda que as minhas dúvidas foram esclarecidas e sei que poderei entrar em contato, caso haja dúvidas. Além disso, sei que as informações dadas neste estudo são confidenciais e que poderei não participar do estudo a qualquer momento; apenas preciso informar aos pesquisadores a minha decisão, sem que isso interfira com você ou seu filho (a) são atendidos nos locais onde o estudo está sendo realizado.

Nome do participante _____

Nome do responsável legal _____

Assinatura do responsável _____

Contatos: () _____ () _____

Data: __/__/__

Nome do Pesquisador _____

Assinatura do Pesquisador _____

Data: __/__/__

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PARTICIPANTES (crianças e adolescentes)

Você está sendo convidado a participar de um estudo para se conhecer melhor a composição do corpo, com o título de **“Valores de Referência para Composição Corporal para a População brasileira”**. Coordenada pela pesquisadora Profa. Dra. Rita Mattiello.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este estudo tem como objetivo avaliar o estado nutricional e a composição corporal (o quanto o corpo tem de gordura, músculo, água e osso) através da avaliação dos seguintes exames:

perguntas sobre o seu nível de atividade física (o quanto de exercícios você faz), avaliação do consumo alimentar (como é a sua alimentação), avaliação dos caracteres sexuais secundários (apenas nas crianças e adolescentes), avaliação da autoimagem corporal (como você vê a imagem do seu corpo). Também serão feitas as seguintes medidas: peso, altura, medição das dobras cutâneas (preguinhas no corpo que avaliam a quantidade de gordura), dos segmentos (parte do corpo) e da espessura (tamanho) do tecido adiposo (gordura), dos perímetros (tamanhos) corporais, dos diâmetros, análise de bioimpedância (exame que avalia o quanto o corpo tem de gordura, músculo, água e osso) e teste de dinamometria (exame que avalia a força).

No Brasil, ainda não existem, para a maioria desses exames, valores de referência da composição corporal (valores do que é normal) da população brasileira.

1. Qual é objetivo principal do estudo?

O objetivo principal deste estudo é avaliar a composição corporal (quantidade de massa magra e massa gorda do corpo) e o estado nutricional da população brasileira. Assim toda vez que uma pessoa realizar o exame para avaliação da composição corporal, iremos saber se a composição do corpo dela está “normal”, parecidos com de uma pessoa saudável.

2. Como o estudo será realizado e qual será a minha participação no estudo?

A avaliação da composição corporal será realizada na escola onde você estuda ou no centro onde os seus pais ou avós consultam. A avaliação da composição corporal será feita da seguinte maneira:

Questionários: serão feitas algumas perguntas sobre dados demográficos e socioeconômicos e relacionados à saúde, sobre o nível (quantidade) de atividade física e sobre a sua alimentação.

Avaliação dos caracteres sexuais secundários (crianças e adolescentes): você responderá a algumas perguntas para avaliar o estágio de maturação sexual que você se encontra, será realizada por meio de auto avaliação, utilizando-se imagens em preto e branco das características sexuais secundárias fornecidas conforme se você for menino ou menina, afim de que, após essa visualização, identifique em qual estágio de maturação sexual você se encontra no dia da avaliação.

Avaliação da autoimagem corporal: você irá receber algumas figuras e irá apontar qual a figura que é mais parecida com o seu corpo, qual é a que você gostaria de ter, qual é a que alguém da sua idade deveria ter, e qual é que você acha mais saudável.

Aferição do peso (massa corporal) e da altura (estatura): o peso será verificado com você em pé, com o mínimo de roupas e descalço, através de uma balança digital. A altura em pé será medida através de um aparelho chamado estadiômetro, também será verificada a altura

sentada, onde você sentará em um banco para realizar a medida. Nestas medições você não sentirá nenhuma dor ou desconforto.

Espessura das dobras cutâneas: será utilizado um aparelho chamado adipômetro para determinar a espessura das dobras cutâneas, que é uma medida que serve para através de um cálculo tentar descobrir quanta gordura a pessoa tem. Ela mede a “grossura” da pele e da gordura que fica entre as camadas de pele (tamanho das gordurinhas). As dobras que serão medidas são: subescapular (nas costas), tricipital (no braço), bicipital (no braço), axilar média (perto da axila), supra ilíaca (na lateral do abdômen), abdominal (barriga), coxa (55), panturrilha. Durante a realização do exame, você sentirá apenas um beliscão rápido.

Aferição dos perímetros (circunferências) corporais: perímetro é uma medida circular de alguma parte do corpo. Para esta medida será utilizada uma fita métrica (que apenas passará ao redor da área do corpo que está sendo medida). As circunferências que serão realizadas são: braços relaxados (sem fazer força) e contraídos (fazendo força “muque”), cintura, quadril, coxa média, panturrilha. Sem que se sinta qualquer dor ou desconforto.

Diâmetros: serão avaliados os diâmetros ósseos (que são a menor distância entre duas partes ósseas definidas) através de um aparelho chamado paquímetro. Você não sentirá dor, pode sentir algum leve desconforto como um rápido aperto sobre o osso que estará sendo medido.

Análise de bioimpedância: este teste serve para ver o quanto de gordura tem no corpo, para a sua realização será utilizado um aparelho contendo 8 eletrodos (prendedores) que serão fixados ao corpo (4 nas mãos e 4 nos pés). Esses eletrodos farão a condução (passagem) de correntes elétricas de baixa intensidade imperceptível pelo corpo (não dá para sentir nada). Esse procedimento será realizado com o participante deitado sem nenhum contato com a superfície metálica. O participante deverá descansar durante 10 minutos e deverá estar em jejum de uma hora e com bexiga vazia. O tempo de médio para realização do exame é de 5 minutos. Você não sentirá nenhuma dor ou desconforto ao realizar este exame.

Espessura do tecido adiposo subcutâneo: para a análise da espessura (grossura) do tecido adiposo (tecido de gordura) será utilizado um aparelho chamado ecógrafo, com uma sonda (sonda é um aparelho). A sonda será posicionada em alguns locais do corpo para avaliação da grossura de tecido adiposo subcutâneo (nos músculos tríceps braquial, bíceps braquial, vasto lateral e gastrocnêmio medial). A sonda será passada em gel e depois na pele, assim uma imagem de cada região será gravada para depois serem analisadas. Você não sentirá dor ou desconforto ao realizar este exame, pode sentir apenas um “geladinho” do gel.

Dinamometria: é o teste de prensão manual (tem que apertar o aparelho com a mão fazendo sua força máxima) que será realizado com o aparelho chamado Dinamômetro para medir

a capacidade de força máxima estática de preensão da mão. Você não sentirá dor ou desconforto na realização deste exame, apenas terá que fazer força por apenas alguns segundos.

Você será convidado a realizar uma vez todas as avaliações, mas caso você queira participar iremos repetir as avaliações horas depois e um ano após a primeira avaliação.

3. Quais os riscos e os benefícios do estudo?

Os riscos da participação da pesquisa são mínimos, visto que, todas as avaliações que serão realizadas na pesquisa não apresentam nenhum risco conhecido.

Ao participar do nosso estudo você poderá auxiliar os pesquisadores a melhorar os conhecimentos sobre a composição corporal e o estado nutricional da população brasileira.

4. Quem terá acesso às informações deste estudo?

Os dados e os resultados individuais da pesquisa são secretos (não serão apresentados para nenhuma pessoa) e não poderão ser utilizados para outros objetivos que não estejam descritos neste termo de consentimento. Os resultados deste estudo deverão ser publicados, mas a identidade (nome e demais resultados) dos participantes não será revelada em nenhum momento. O Comitê de Ética e Pesquisa da PUCRS poderá ter acesso aos dados da pesquisa para poder assegurar que seus direitos estão sendo protegidos.

5. Quais são as compensações da participação no estudo?

Não haverá custos para os participantes do estudo. Você também não receberá nenhum pagamento pela participação na pesquisa.

6. Poderei desistir da participação no estudo?

Você pode em qualquer momento desistir de participar e sair do estudo. Isto não influenciará o andamento do estudo ou a forma que você ou seus pais e avós são tratados no local onde o estudo será realizado.

7. Qual será o compromisso dos pesquisadores em oferecer informações atualizadas do estudo aos participantes?

Os participantes do estudo saberão os resultados dos seus exames realizados bem como, após a publicação dos dados, terão acesso às informações obtidas no estudo, caso tenha interesse nos resultados entre em contato com os pesquisadores responsáveis do estudo.

8. Qual será a disponibilidade de tratamento médico e indenização em casos e danos?

Fui informado de que, caso existirem desconfortos dos participantes causados diretamente pela realização da pesquisa, terei direito a tratamento médico e à indenização, conforme estabelecido em lei.

9. A quem devo me dirigir para maiores informações sobre a pesquisa?

Se você tiver qualquer dúvida sobre seus direitos como participante do estudo, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa PUCRS pelo telefone (51) 3320-3000 ramal 3345, horário 08:00 às 12:00 e 13:35 às 17:00. Endereço: Avenida Ipiranga, 6681– Prédio 40, sala 505 CEP 90619-900. Assim como entrar em contato com a pesquisadora Rita Mattiello no celular (51)93273252.

Favor preencher abaixo, se concordar em participar do estudo:

Eu, _____, concordo em participar do Projeto intitulado: “Valores de Referência para Composição Corporal para a População brasileira”. Fui informado sobre os reais objetivos da pesquisa de maneira clara e detalhada, estou informado de que o estudo pretende avaliar a composição corporal e da análise nutricional da população brasileira, para que haja um melhor entendimento sobre o assunto. Declaro ainda que as minhas dúvidas foram esclarecidas e sei que poderei entrar em contato, caso haja dúvidas. Além disso, sei que as informações dadas neste estudo são confidenciais e que poderei não participar do estudo a qualquer momento; apenas preciso informar aos pesquisadores a minha decisão, sem que isso interfira no atendimento no local onde o estudo está sendo realizado.

Nome do participante _____

Assinatura do participante _____

Contatos: () _____ () _____

Data: __/__/__

Nome do Pesquisador _____

Assinatura do Pesquisador _____

Data: __/__/__

Apêndice III- Aprovação do registro do protocolo da Revisão Sistemática e Meta-análise no PROSPERO

-----Mensagem original-----

De: CRD-REGISTER [mailto:irss505@york.ac.uk]
Enviada em: terça-feira, 6 de fevereiro de 2018 14:36
Para: Rita Mattiello <rita.mattiello@puhrs.br>
Assunto: PROSPERO Registration message [63875]

Dear Rita Mattiello,

Thank you for submitting the requested updates for details of your systematic review "Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: systematic review and meta-analysis" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published within the next hour.

Your registration number is: CRD42018063875

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>