

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

GABRIELE CARRA FORTE

**INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS COMO PREDITORES
DA FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Porto Alegre
2010

GABRIELE CARRA FORTE

**INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS COMO PREDITORES
DA FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.

Orientadora: Estela Beatriz Behling

Porto Alegre, 2010

**FOLHA DE APROVAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA
GABRIELE CARRA FORTE**

**INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS COMO PREDITORES
DA FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina.

Porto Alegre, de de 2010.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso “Indicadores antropométricos como preditores da função pulmonar em pacientes com Fibrose Cística”, elaborado por Gabriele Carra Forte, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Prof^a. Dr^a Marilda Neutzling (UFRGS)

Prof^a. Dr^a Júlia Dubois (UFRGS)

Prof^a. Dr^a Estela Beatriz Behling (Orientadora)

DEDICATÓRIA

A Deus por me conceder o dom da vida e por cercar meu caminho de luz, força e sabedoria.

AGRADECIMENTOS

AOS MEUS PAIS, **PEDRO E IVANETE**, POR TODO AMOR E DEDICAÇÃO.

À MINHA IRMÃ, **CRISTINA**, POR SEU APOIO E CARINHO.

AOS MEUS AVÓS, **TERÊNCIO E IRMA**, POR TEREM ME ENSINADO A NUNCA DESISTIR.

À **MIRIAM ISABEL DE SOUZA DOS SANTOS SIMON**, POR TODO EMPENHO, ENSINAMENTO, DEDICAÇÃO E CONFIANÇA.

ÀS AMIGAS **CLARISSA, PATRÍCIA E VANESSA**, PELA COMPREENSÃO DAS HORAS DE AUSÊNCIA.

À PROFESSORA **INGRID DALIRA SCHWEIGERT PERRY**, PELOS CONSELHOS E INCENTIVOS PRESTADOS.

À PROFESSORA **ESTELA BEATRIZ BEHLING**, PELO AUXÍLIO E COLABORAÇÃO.

À COLEGA E AMIGA **SABRINA MIORANZZA DE AVILA**, PELA AJUDA E COMPANHEIRISMO.

*"Há homens que lutam um dia e são bons.
Há outros que lutam um ano e são melhores.
Há os que lutam muitos anos e são muito bons.
Porém, há os que lutam toda a vida.
Esses são os imprescindíveis."*

Bertolt Brecht

RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética que cursa com insuficiência pancreática (IP), doença pulmonar obstrutiva crônica e desnutrição (ROSENSTEIN e CUTTING, 1998). A taxa de mortalidade é dependente da função pulmonar (MILLA e WARWICHK, 1998). O estado nutricional do paciente tem importante relação com a evolução da doença pulmonar, influenciando na qualidade de vida e sobrevida (KOLETZKO e REINHARDT, 2001). O presente estudo teve como objetivo avaliar indicadores antropométricos como preditores da função pulmonar em pacientes com Fibrose Cística. Realizou-se estudo longitudinal quantitativo, com metodologia descritiva exploratória retrospectiva. Dados, dos 6 aos 9 anos, referentes ao estado nutricional (peso, estatura), albumina sérica, função pulmonar, colonização bacteriana, presença de diabetes, insuficiência pancreática e Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1) foram coletados do prontuário dos pacientes. A análise da variação das medidas repetidas de VEF_1 , pIMC, pPeso, pEstatura e ganho de peso não demonstrou variação significativa ao longo do tempo e não houve diferença entre os sexos. A albumina manteve a média acima de 4mg/dL; contudo, não obteve significância em relação ao sexo. Não houve diferença significativa da variação do VEF_1 ao longo do tempo de acordo com o estado nutricional, apesar dos pacientes em risco nutricional ou desnutridos (pIMC <25) apresentarem valores de VEF_1 menores. A análise da colonização pulmonar relacionada com o VEF_1 ao longo do tempo, através de Equações de Estimação Generalizadas, demonstrou significância apenas para a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide. Os resultados do presente estudo, portanto, não demonstraram associação entre os indicadores antropométricos avaliados e a função pulmonar, possivelmente, em virtude do tamanho amostral e das características dessa amostra (pacientes em bom estado nutricional e sem doença respiratória significativa).

Palavras chave: Fibrose cística. Avaliação nutricional. Função pulmonar.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráficos da revisão de literatura

Gráfico 1 – Mediana de sobrevivência de pacientes com FC 21

Gráficos do artigo

Gráfico 1 – Variação do VEF₁ ao longo do tempo de acordo com o estado nutricional 47

LISTA DE TABELAS

Tabelas da revisão de literatura

Tabela 1 – Incidência de FC em diversos países	19
Tabela 2 – Frequência da mutação $\Delta F508$ em diferentes Estados brasileiros	23
Tabela 3 - Classificação do estado nutricional em Fibrose Cística	36

Tabelas do artigo

Tabela 1 – Caracterização da amostra e análise das medidas repetidas dos indicadores antropométricas e função pulmonar	47
Tabela 2 – Média de VEF ₁ de acordo com a presença de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucóide ao longo do tempo.....	48

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1 – Diagnóstico de Fibrose Cística.....25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMPc – Adenosina Monofostato cíclica
Bc – *Bulkoderia cepacea*
CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
Cl – cloro
DC – Doença Celíaca
DM – *Diabetes mellitus*
DNA – ácido desoxirribonucléico
E – Estatura
EUA – Estados Unidos da América
FC – Fibrose Cística
GE – Gasto Energético
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
I – Idade
IMC – Índice de Massa Corporal
Na – Sódio
NBD – Domínio de ligação de nucleotídeo
IP – Insuficiência Pancreática
Pa – *Pseudomonas aeruginosa*
Pam – *Pseudomonas aeruginosa* mucóide
R – Domínio regulatório
RNAm – Ácido ribonucléico mensageiro
Sa – *Staphilococcus aureus*
VEF₁ – Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
TMD – Domínio transmembrana

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor que
>	Maior que
=	Igual a
kcal	Quilocalorias
Δ	Varição
mEq	Miliequivalente
L	Litro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 HISTÓRICO	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.3 GENÉTICA	21
2.4 DIAGNÓSTICO.....	24
2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	26
2.5.1 Manifestações Respiratórias	26
2.5.2 Manifestações Gastrintestinais	29
2.5.3 Outras Manifestações	33
2.6 NUTRIÇÃO E FUNÇÃO PULMONAR	34
2.7 MANEJO NUTRICIONAL.....	35
3. JUSTIFICATIVA	37
4. OBJETIVOS	39
4.1 OBJETIVO GERAL	40
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
5. ARTIGO	41
CONCLUSÃO	53
CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS	55
ANEXO A - Ficha de Dados	65

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC), também denominada de Mucoviscidose, é uma doença genética, de caráter autossômico recessivo, sendo considerada a doença letal de ocorrência mais frequente nas populações de brancos caucasianos (CASTRO *et al.*, 2001). É caracterizada por acometer células de diversos órgãos, afetando principalmente o sistema respiratório e digestivo (RICHARDS *et al.*, 2001). A doença pulmonar cursa como sendo a maior causa de morbidade e mortalidade na FC (DAVIS, 2006).

O estado nutricional em pacientes portadores de FC tem sido um motivo de preocupação desde a primeira descrição desta doença (WINKLHOFER-ROOB, 1998). Além disso, influencia na progressão da doença pulmonar e consequentemente na sobrevivência desses pacientes (KONSTAN *et al.*, 2003; Milla, 2004).

A gravidade da doença pulmonar, anorexia, insuficiência pancreática e complicações intestinais e biliares contribuem para uma maior necessidade de energia, ingestão inadequada e perda excessiva de nutrientes (ADDE *et al.*, 2004), fato que leva a desnutrição a ser um dos mais graves e difíceis desafios no manejo destes indivíduos (ELBORN *et al.*, 1996).

Desse modo, a manutenção do estado nutricional adequado mostra-se essencial para a integridade do sistema respiratório na FC (PETERSON *et al.*, 2003; STAPLETON *et al.*, 2001). Stallings *et al.* (2008), em Revisão Sistemática, evidenciam associação direta entre a função pulmonar e o estado nutricional, demonstrando que o índice de massa corpórea (IMC) acima do percentil 50 está correlacionado com um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) acima de 80%.

Em vista da importância que o estado nutricional tem quando relacionado à função pulmonar, o presente estudo visa avaliar indicadores antropométricos como preditores da função pulmonar em pacientes com FC em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

Há muitos relatos do folclore europeu descritos desde meados do século XVII os quais associavam o suor salgado com morte precoce (RIBEIRO *et al.*, 2002), como nas passagens de canções infantis alemãs e jogos da Suíça que diziam “The child will soon die whose forehead tastes salty when kissed” (“A criança, cuja testa tem sabor salgado quando beijada, vai morrer em breve”) (LITTLEWOOD, 2009). A primeira descrição do pâncreas, em crianças que provavelmente morreram com FC, ocorreu por volta dos anos 1595, atribuída ao professor de botânica e anatomia, Pieter Pauw. Por volta de 1838, Karl Freiherr Von Rokitansky, patologista de Viena, fez a primeira descrição de íleo meconial, embora a histologia do pâncreas ainda não tivesse sido, de fato, relatada. Mais tarde, foi demonstrado que o íleo meconial podia ocorrer em lactentes normais, e não apenas em fibrocísticos.

Entretanto, o conhecimento da fisiopatologia da FC foi conhecido somente a partir do século XX (LITTLEWOOD, 2009). Em 1905, Landsteiner fez a primeira descrição anátomo-patológica de FC em recém-nascido falecido no quinto dia de vida por obstrução intestinal (REIS e DAMACENO, 1998).

Anterior aos anos trinta houve casos isolados de crianças com as características clínicas de má absorção intestinal considerada devido à insuficiência pancreática; esses relatos basearam-se na presença de alterações histopatológicas do pâncreas e nas necropsias realizadas, o que acabou conduzindo ao reconhecimento da fibrose cística como uma entidade clínica distinta. Algumas crianças também apresentaram problemas respiratórios severos. Por outro lado, a morte na infância por pneumonias ou gastroenterites, até mesmo em crianças não-fibrocísticas, nos anos trinta, era uma ocorrência considerada frequente (LITTLEWOOD, 2009).

Fanconi, no ano de 1936, descreveu o caso de uma criança portadora de Doença Celíaca (DC) com alterações pancreáticas, porém que diferia da DC clássica, uma vez que apresentava sintomas pulmonares e intestinais, em cuja

necrópsia, encontraram-se bronquiectasias e fibrose cística do pâncreas (REIS e DAMACENO, 1998).

A FC foi distinguida da DC só em 1938, através de estudos de crianças desnutridas, os quais levaram ao eventual reconhecimento da “doença fibrocística do pâncreas”, como especificada por Dorothy Andersen. Embora já houvesse sido relatada, em retrospectiva, que muitas crianças tinham FC, esta foi a primeira descrição clínica e patológica detalhada. Dorothy relatou 49 casos, descrevendo a obstrução intestinal neonatal, complicações intestinais e respiratórias, a histologia do pâncreas, considerada uma das mais importantes características dessa patologia. Essa doença desde então foi caracterizada pela diminuída absorção de gorduras e proteínas, esteatorreia, déficit de crescimento e infecção pulmonar. Foi previamente conhecida como uma “exocrinopatia generalizada”, visto que muitas glândulas exócrinas tinham sido afetadas (LITTLEWOOD, 2009).

Farber formulou a hipótese de que o muco espesso resultava de estímulo excessivo parassimpático e que, desse modo, a secreção produzida era responsável pelas injúrias pulmonares e pancreáticas, designando o termo “mucoviscidose” (FARBER, 1944).

Em meados de 1948, um jovem pediatra de Nova Iorque, Paul di Sant’Agnese, noticiou que muitas das crianças que internaram com prostração térmica, devido à perda excessiva de suor, durante o verão intenso de Nova Iorque, tinham FC. Ele postulou que o suor desses pacientes era anormal, excedendo em cinco vezes a quantidade de sódio e cloro encontrado, e notou que o suor continuava anormal mesmo após a onda de calor ter diminuída (DI SANT’AGNESE *et al.*, 1953).

Schwachman *et al.* (1956) realizaram trabalhos sobre testes da função pancreática, uso de antibióticos e flora bacteriana. Paul Quinton, em 1983, utilizou os ductos sudoríparos para identificar o transporte de cloreto como defeito base na FC (DAVIS, 2006).

O termo Fibrose Cística foi aplicado para pacientes com uma lesão no canal de cloro regulado por adenosina monofosfato cíclico (AMPc), *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), que é expressada em muitas células epiteliais, incluindo ductos sudoríparos, vias aéreas, ducto pancreático, árvore biliar e vasos deferentes (DAVIS, 2006).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência de Fibrose Cística varia conforme a etnia, sendo de 1:2000 até 1:5000 caucasianos nascidos vivos na Europa, Estados Unidos e Canadá (ROSA *et al.*, 2008), 1:8400 hispânicos (RODRIGUES *et al.*, 2008), 1:15000 afro-americanos, 1:40000 na Finlândia, sendo considerada rara em africanos e asiáticos (RIBEIRO *et al.*, 2002; NEVANLINNA, 1972; BRUNECHY, 1972; DODGE *et al.*, 1993), com prevalência de 1:90000 na população americana asiática (Havaí) (REIS e DAMACENO, 1998). A Tabela 1 mostra a incidência de FC em diversos países.

Tabela 1 – Incidência de FC em diversos países

País	Prevalência	Referência
Eslovênia	1: 1700	BECQ (2010)
Irlanda	1: 1857	NEVIN (1979)
União Soviética	1: 2500	DODGE (1993)
Canadá	1: 2600	BECQ (2010)
Alemanha	1: 3300	FARRELL (2008)
Checoslováquia	1: 3300	BRUNECHY (1972)
República Tcheca	1: 4023	BECQ (2010)
Marrocos	1: 4150	RATBI (2008)
França	1: 4700	SOUTHERN (2007)
Itália	1: 4238	BOSSI (2004)
Holanda	1: 4750	SLIEKER (2005)
Portugal	1: 6000	FARRELL (2008)
Brasil	1: 9600	ARAUJO (2005)
Finlândia	1: 40.000	NENVANLINNA (1972)
Japão	1: 500.000	MINASIAN (2005)

No Brasil, entretanto, estima-se uma incidência de 1:9600 nascidos vivos com FC, embora haja variação na frequência das mutações em diferentes regiões geográficas (ARAUJO, 2005). Estudo indica que a prevalência da doença na população sul do Brasil é semelhante à população caucasiana da Europa Central (PINTO, 2009). Segundo Raskin *et al* (2008), a diferença na prevalência de FC nas diferentes partes do país: 1: 32258 em SP, 1:21277 em MG, 1:12195 em SC, 1:6803 no PR, 1:3542 no RJ e 1: 1587 no RS, totalizando prevalência de 1:7576 brasileiros descendentes de caucasianos e 1:14085 afro-brasileiros nascidos vivos.

A sobrevida dos pacientes com FC vem aumentando com o passar dos anos, fato que se deve principalmente à eficácia no tratamento (STRAUSBAUGH e DAVIS, 2007). Atualmente a mortalidade em fibrocísticos nos primeiros anos de vida é rara. Estudos mostram que a redução na mortalidade no primeiro ano de vida está associada ao aumento do manejo neonatal (RATJEN e DÖRING, 2003; RODRIGUES *et al.*, 2008).

De acordo com estudo canadense, observou-se considerável aumento na mediana de sobrevida para ambos os gêneros, masculino e feminino, respectivamente, de 26,6 anos e 19,7 anos no período compreendido entre 1970-1974 para 29,5 e 21,3 anos entre 1985-1989 (COREY e FAREWELL, 1996). Dados de estudo italiano mostraram-se semelhantes aos demais estudos realizados na área, em que se observou aumento da sobrevida de 14 anos entre 1988-1990 para 19 anos no período compreendido entre 1994-1997 (BOSSI *et al.*, 1999). Outra pesquisa mostra ainda que o percentual de pacientes com FC que chegaram à idade adulta alcançou mais que o dobro entre 1988-2000, passando de 17% para 41%, e a idade mediana de sobrevida no mesmo período aumento de 14 para 22 anos (BUZZETTI *et al.*, 2009). De acordo com Bellis *et al.* (2007), a mediana de sobrevida na França foi de 36,4 anos de idade, baseado em dados de 2003, 37,4 anos na Alemanha conforme dados de 2005 (STERN *et al.*, 2008) e 37,4 anos nos EUA, de acordo com dados de 2007 (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2007). Dodge *et al.* (2007) observaram a expectativa da mediana de sobrevida para população com FC, de 2000-2003, estimada em 40 anos. Atualmente, estudos mostram a possibilidade de sobrevida acima de 50 anos para fibrocísticos nascidos após o ano 2000 (BUZZETTI *et al.*, 2009 e DODGE *et al.*, 2007).

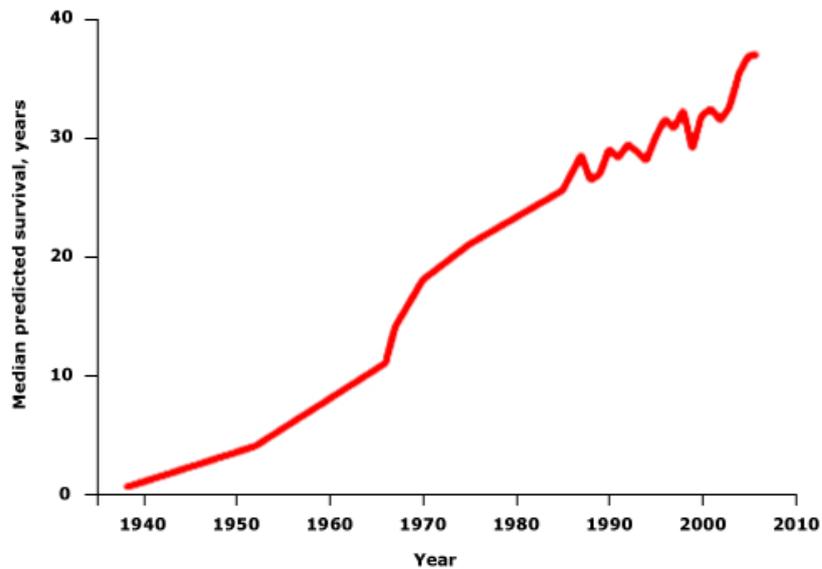


Gráfico 1 – Mediana de sobrevida de pacientes com FC

Fonte: Cystic Fibrosis Foundation, 2010

2.3 GENÉTICA

Em 1989, foi descoberto o gene causador da FC (KEREM *et al.*, 1989), o qual está localizado no braço longo do cromossomo 7, no loco q31. O gene abrange 250 quilobases do ácido desoxirribonucléico (DNA) genômico, apresenta 27 sequências codificadoras (éxons), e transcreve um longo ácido ribonucléico (RNAm) com 6,5 quilobases (RODRIGUES *et al.*, 2008; DAVIES, 2006). Sua identificação foi verificada através de células derivadas do ducto sudoríparo. Esse gene é o responsável pela codificação de uma proteína complexa denominada *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), também conhecida por ser um canal de cloreto regulado por AMPc (DAVIS, 2006). No entanto, Quinton (1999) sugere que não deve ser apenas um canal de cloreto por si só, mas que deve regular a atividade desse canal. A CFTR, por sua vez, ativada via AMPc por meio da estimulação do adrenoceptor β_2 , aliada à codificação do polimorfismo de sequência no gene para esta proteína contribui para o estado da doença (BUSCHER *et al.*, 2002). Portanto, anormalidade nessa proteína tem efeito na permanência de cloro no meio intracelular, provocando, assim, retenção de sódio e água. Dessa forma, resultando na formação de secreções espessas, as quais são responsáveis pela obstrução dos ductos das glândulas exócrinas (CARDOSO *et al.*, 2007),

presentes em vários epitélios, tais como ducto sudoríparo, vias aéreas, intestino, vias biliares e vasos deferentes (STRAUSBAUGH e DAVIS, 2007).

A CFTR consiste em duas metades estruturalmente semelhantes, cada uma contendo um domínio transmembrana (TMD) e um domínio de ligação de nucleotídeos (NBD) (CHOO-KANG e ZEITIN, 2000). As duas partes são interconectadas por um domínio regulatório (R) (TASH *et al.*, 1999), o qual contém sítios de fosforilação para o AMPc dependente de proteína cinase A e proteína cinase C. A CFTR contém um canal de cloreto, ativado por proteína cinase A dependente de fosforilação e regulada pela hidrólise de ATP para os dois NBDs (KO e PEDERSEN, 1995; KO, DELANNOYM e PEDERSEN, 1997). A CFTR, desse modo, regula a concentração de sódio presente no fluido luminal no ducto epitelial afetado (CHOO-KANG e ZEITIN, 2000).

Atualmente, tem-se conhecimento de mais de 1300 diferentes mutações que causam a FC (MINASIAN, 2005). Essas mutações são distribuídas em seis classes (RODRIGUES *et al.*, 2008), as quais descrevem os mecanismos que determinam o desenvolvimento da doença:

Classe I: causa uma desordem na produção do RNA na CFTR e um defeito da transcrição da proteína.

Classe II: a proteína é sintetizada, mas as modificações pós-tradução não ocorrem corretamente e não há glicosilação da proteína, que fica retida no retículo endoplasmático e é degradada antes de chegar à membrana plasmática.

Classe III: está associada com um defeito na regulação da CFTR, a qual não responde ao estímulo do agonista AMPc no domínio R, visto ser essencial para abrir o canal de cloro.

Classe IV: envolve a redução na condutância de cloro, pela qual esses íons não conseguem atravessar efetivamente o canal, principal defeito de condutância.

Classe V: resulta de um *splicing* (processo que remove os *íntrons* – partes do RNAm que não são traduzidos- e junta os *éxons* – partes do RNAm que são traduzidos- durante a transcrição do RNA) anormal na CFTR, com uma parcial redução no número de canais de cloro funcionantes e reduzida quantidade de CFTR funcional.

Classe VI: resulta de alterações na estabilidade da CFTR na superfície celular.

As mutações que ocorrem nas classes I, II e III mostram associação com as formas clínicas mais severas, resultando na completa perda da função do canal de cloro. Já, por outro lado, as mutações que ocorrem nas classes IV e V estão associadas com a condutância alterada ou redução na síntese de CFTR normal (KEREM *et al.*, 1989).

A mutação mais comumente descrita é a $\Delta F508$, caracterizada como sendo defeito da classe II. Ela resulta na deleção de três pares de base, com consequente perda de um aminoácido, fenilalanina, na posição 508 (éxon 10) da CFTR (CHOO-KANG e ZEITIN, 2000).

Estudos mostram a frequência dessa mutação nos pacientes com FC, visto que varia muito de região para região, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2 – Frequência da mutação $\Delta F508$ em diferentes Estados brasileiros.

Estado	Frequência	Referência
Rio Grande do Sul	49%	RASKIN <i>et al.</i> (1993)
Santa Catarina	55%	RASKIN <i>et al.</i> (2008)
Paraná	39%	RASKIN <i>et al.</i> (2001)
São Paulo	31,7%	MARTINS <i>et al.</i> (1993); PARIZOTTO <i>et al.</i> (1997)
Minas Gerais	32,6%	REIS <i>et al.</i> (2006)
Rio de Janeiro	30,68%	CABELLO <i>et al.</i> (1999)
Pará	22,7%	ARAUJO <i>et al.</i> (2005)

Além disso, outras mutações encontradas, entretanto, com menor frequência, são G542X (pertencente à classe I), G551D (pertencente à classe III) e R117H e A455E (pertencentes à classe IV). No Brasil, a mutação G542X é a segunda mais encontrada, presente em torno de 19,6% no Estado de São Paulo e 13,8% em Minas Gerais, diminuindo a prevalência nos Estados localizados ao sul, RS, SC e PR, com 4,9%, 6,2% e 8,7%, respectivamente (RODRIGUES *et al.*, 2008).

2.4 DIAGNÓSTICO

Os sinais clínicos para diagnóstico de FC englobam doença crônica das vias aéreas, como tosse produtiva crônica, colonização pulmonar com patógenos, obstrução aérea, pansinusite, pólipos nasais, doenças gastrintestinais, tais como íleo meconial, síndrome de obstrução intestinal distal, prolapso retal, insuficiência pancreática, cirrose biliar, edema e hipoproteïnemia, deficiência de vitaminas lipossolúveis e infertilidade por azoospermia obstrutiva. Além disso, deve-se levar em consideração o histórico familiar ou ainda um resultado positivo no *screening* (triagem neonatal) do recém-nascido (REIS e DAMACENO, 1998).

O diagnóstico de FC é feito inicialmente pelo teste de suor, com base na técnica de Gibson e Cooke (1959), a qual consiste na estimulação da produção de suor através da pilocarpina, que é colocada sobre a pele ou mesmo diretamente nas glândulas sudoríparas, usando iontoforese (gradiente potencial) e a seguir, então, realizada a análise da concentração dos íons Na^{2+} e Cl^- (MINASIAN, 2005). Para que o diagnóstico seja estabelecido, de fato, os testes devem ser feitos em duplicata, sendo positivo se a concentração de Cl^- no suor for >60 mEq/L (REIS *et al.*, 2000; LYCZAK *et al.*, 2002) e a concentração de Na^{2+} no suor for menor que a concentração de Cl^- . Quando a concentração de Cl^- no suor apresentar valores <40 mEq/L é considerado normal, ressalvo algumas mutações como, por exemplo, 3849 + 10Kb C $>$ T ou R117H (CASTELLANI *et al.*, 2009), em que os pacientes podem apresentar concentração de Cl^- inferior a 30 mEq/L e quando for intermediário, estando entre 40 e 60 mEq/L, são necessários mais testes e investigação mais detalhada (MINASIAN, 2005).

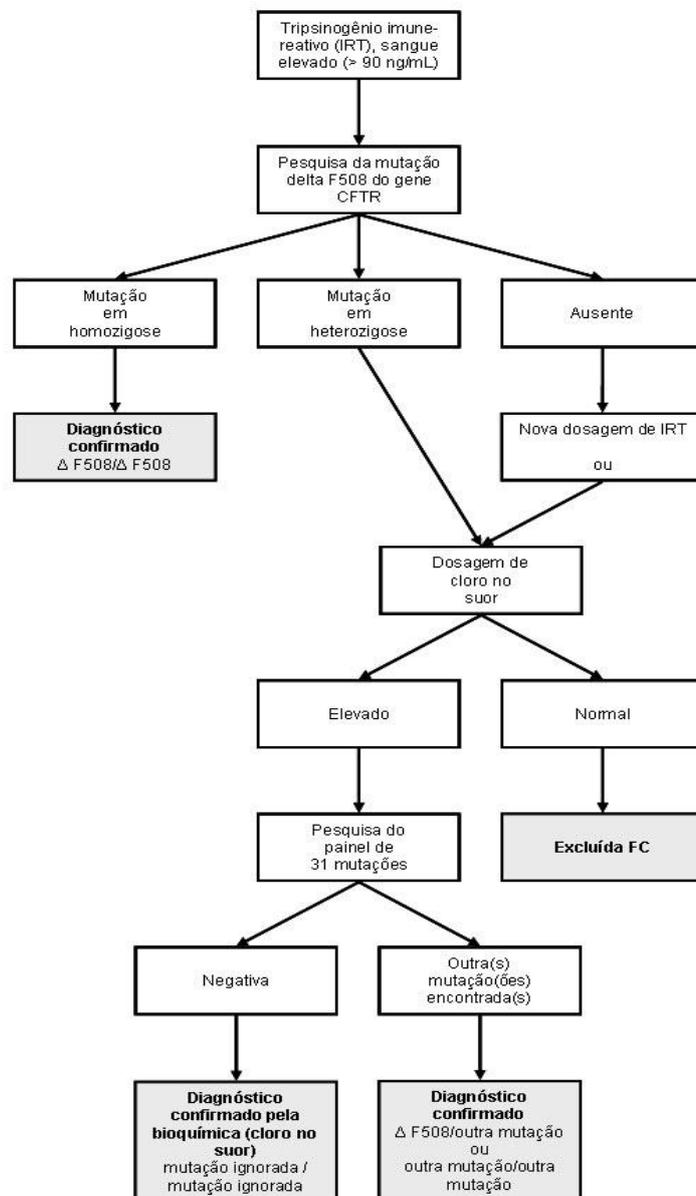
Poucos pacientes com FC têm concentração de cloreto normal. Quando assim o é, também é testada nesses pacientes a presença de esperma no sêmen em homens (a grande maioria dos pacientes são azoospérmicos), avaliação do fígado e da função da vesícula biliar, identificação de pansinusite, evidência de obstrução intestinal ou medidas de diferença do potencial nasal. Aproximadamente 85% de todos os pacientes têm insuficiência pancreática exócrina (REIS *et al.*, 2000).

A partir de 1989, quando foi identificado o gene da FC, o diagnóstico pode ser realizado ou confirmado através da identificação de duas mutações nos alelos da FC

(DAVIS, 2006). O tipo de mutação pode variar de região geográfica para região (PINTO *et al.*, 2009; CAMPOS *et al.*, 1996), sendo a mutação $\Delta F508$ a mais comumente encontrada (RODRIGUES *et al.*, 2008).

O diagnóstico de FC deve ser feito o mais precocemente possível. Nos EUA em torno de 50% dos pacientes fibrocísticos têm seu diagnóstico confirmado ao completarem seis meses de vida e 90% até os oito anos de idade (RATJEN e DORING, 2003).

No Brasil, estudos mostram que a média de idade ao se fazer o diagnóstico de FC foi de 4,5 anos (REBRAM, 1995; REIS *et al.*, 1998).



Fluxograma 1 – Diagnóstico de Fibrose Cística

Fonte: KOK e ALBERTO, 2008.

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

2.5.1 Manifestações Respiratórias

A doença pulmonar é considerada a causa primordial de morbidade e mortalidade na FC (DAVIS, 2005; LYCZAK *et al.*, 2002). A manifestação clínica é determinada pela presença de muco viscoso e *clearance* mucociliar diminuído (REIS e DAMACENO, 1998), caracterizada ainda por ciclos repetitivos de infecção e inflamação, culminando, assim, para o declínio da função pulmonar nesses pacientes (DAVIS, 2005). Sendo assim, as medidas de função pulmonar, realizadas através da espirometria, são utilizadas como desfecho em pacientes com FC (MORROW *et al.*, 2008; LYCZAK *et al.*, 2002).

Ao nascimento, o pulmão de pacientes fibrocísticos é praticamente normal, embora em alguns casos seja visto alterações nas glândulas da submucosa, como se essas glândulas já tivessem sido impactadas com muco. Entretanto, apenas esta anormalidade foi detectada no pulmão antes da infecção propriamente dita (DAVIS, 2005).

A sintomatologia respiratória é comumente constituída de tosse crônica persistente, excesso de produção de escarro com grande quantidade de muco, sendo este muito espesso e, inúmeras vezes, purulento. A presença dessas secreções espessas e infectadas acarreta na obstrução das pequenas vias aéreas e ao desencadeamento de um processo inflamatório crônico. A inflamação presente, inclusive em pulmões normais de recém-nascidos, leva à formação de bronquiectasias e lesão pulmonar com progressão, em última instância, para insuficiência respiratória e morte (REIS e DAMACENO, 1998; DAVIS, 2005). Ainda pelo processo obstrutivo que ocorre, sibilância (chiado) ou roncos, que podem ser facilmente percebidos como sendo sinais de obstrução brônquica; além disso, pode-se observar, principalmente em lactentes, o diâmetro ântero-posterior do tórax abaulado. Desse modo, vê-se que a doença pulmonar e a sinusa são crônicas e apresentam períodos de exacerbação, em que há o aparecimento de sinusites (podendo ser detectada através da radiografia dos seios da face em mais de 90%

dos pacientes), bronquites, pneumonias e bronquiectasias (REIS e DAMACENO, 1998).

Os exames radiológicos mostram-se eficazes no diagnóstico e controle dos problemas respiratórios. Inicialmente, o pulmão desses pacientes se apresenta normal, todavia, com a progressão da doença tende a apresentar sinais de hiperinsuflação pulmonar podendo ou não estar associados com sinais de obstrução completa dos brônquios, como colapsos ou atelectasias. Além disso, há a possibilidade da ocorrência de pneumotórax espontâneo e fibrose pulmonar, comprometendo em torno de 16 a 20% dos pacientes adultos, apresentando incidência de aproximadamente 1% ao ano (REIS e DAMACENO, 1998). Essa complicação mostra forte associação com uma menor sobrevida (DAVIS, 2005). Nesse caso, os lobos médios e superiores são os mais comumente acometidos (REIS e DAMACENO, 1998). Na doença pulmonar avançada com cor pulmonale, a hipertensão pulmonar pode ser evidenciada por meio de imagem sugestiva de dilatação da artéria pulmonar e hipertrofia do ventrículo direito (ROZOV, 1984).

Pacientes com FC, assim como qualquer outra criança, adquirem infecções virais, as quais não são mais frequentes, porém mais prováveis de serem sintomáticas. Ao contrário de crianças sem essa patologia, os pacientes com FC desenvolvem infecção bacteriana já nos primeiros anos de vida, necessitando ser tratados desde então com antibioticoterapia (WILSON et al., 1984).

A ocorrência de colonização bacteriana, que mais tarde passa a ser estabelecida nas vias aéreas, se deve à redução na secreção de cloro e consequente aumento na reabsorção de sódio no epitélio dessas vias, acarretando, desse modo, a redução de secreção de água assim como a redução do fluido periciliar que leva ao aprisionamento das bactérias inaladas e menor *clearance* (REIS e DAMACENO, 1998).

No sistema respiratório saudável, o trato respiratório superior é comumente colonizado por diversos microorganismos, os quais fazem parte da flora normal, enquanto o trato respiratório baixo é mantido em um estado estéril por vários defensores inatos do hospedeiro. Estes defensores consistem de barreiras físicas, fagocitando e destruindo patógenos invasores. A falha de alguns desses defensores inatos resulta em susceptibilidade aumentada para o desenvolvimento de infecção pulmonar (LYCZAK et al., 2002).

A colonização e a infecção pulmonar em fibrocísticos ocorrem com um espectro distinto de bactérias patogênicas que são geralmente adquiridas em uma determinada faixa etária (LYCZAK *et al.*, 2002). É comum ser detectada a presença de bactérias invasoras precocemente na vida dos pacientes com FC, incluindo *Staphylococcus aureus* (*Sa*) e *Haemophilus influenzae* (*Hi*) (BRINT e OHMAN, 1995). Contudo, mais tarde é a *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) que aparece como sendo o patógeno mais comum, infectando aproximadamente 80% dos pacientes com FC (BROGDEN *et al.*, 1999).

Ao longo do tempo, nos pulmões dos fibrocísticos, a *Pa* forma biofilmes (ou macrocolônias), que juntamente com a produção de polissacarídeos encapsulados tem a função de inibir a penetração dos agentes antimicrobianos, dando aos pulmões uma aparência mucóide, desse modo, acelerando o declínio da função pulmonar (BROGDEN *et al.*, 1999). O objetivo da *Pa* na doença humana é usualmente oportunista. Em torno de 6 a 20% dos pacientes com FC são colonizados por *Pa* em seu trato gastrintestinal de forma assintomática e sem uma resposta imune significativa para o organismo (SPEERT *et al.*, 1993). Os pacientes podem adquirir essa cepa bacteriana em alguma fase de sua vida, como mostra a maioria dos estudos, em que aproximadamente 70 a 80% dos pacientes fibrocísticos são infectados por volta dos 10 anos de idade (LYCZAK *et al.*, 2002). No entanto, Burns *et al.* (2001) observam que a infecção ocorre provavelmente nos primeiros 3 anos de vida.

A infecção crônica das vias aéreas por *Pa* e o acompanhamento da resposta inflamatória são claramente o maior problema clínico dos pacientes com FC atualmente (LYCZAK *et al.*, 2002).

Através de dados coletados de um estudo multicêntrico, em 1998, observou-se que *Pa*, *Sa* e *Hi* podem ser culturas de secreção do trato respiratório de 61%, 47% e 16% dos pacientes com FC testados, respectivamente (Cystic Fibrosis Foundation, 1999).

O microorganismo *Sa* é normalmente encontrado no nariz de indivíduos saudáveis, não na garganta ou nas secreções respiratórias, e ainda é considerado o primeiro organismo patogênico quando isolado do trato respiratório de indivíduos com FC, normalmente por cultura da garganta (ANDERSEN, 1938). A presença de *Sa* no trato respiratório baixo é característica de uma situação patológica (LYCZAK *et al.*, 2002).

Já os pacientes colonizados por *Bulkoderia cepacea* (*Bc*) são os que apresentam pior prognóstico (STRAUSBAUGH e DAVIS, 2007), uma vez que esta cepa leva a um declínio rápido na função pulmonar, e a mortalidade é maior do que os pacientes infectados apenas por *Pa* (REIS e DAMACENO, 1998).

2.5.2 Manifestações Gastrintestinais

As manifestações gastrintestinais são, por sua vez, secundárias à insuficiência pancreática (IP). Isso ocorre porque a secreção de muco obstrui os canalículos pancreáticos, impedindo a liberação das enzimas pancreáticas para o duodeno. Além disso, a baixa concentração de bicarbonato no suco pancreático, o qual evitaria influxos de ácidos gástricos no duodeno, acarreta redução do pH, este então torna-se ácido contribuindo ainda mais para a má absorção (CASTRO *et al.*, 2001; ROSA *et al.*, 2008). Sendo assim, a digestão e conseqüente a absorção de gorduras (em maior quantidade), proteínas e carboidratos são comprometidas (ROSA *et al.*, 2008).

A insuficiência pancreática acomete cerca de 85% a 90% dos pacientes com FC, (RATJEN e DÖRING, 2003; WALKOWIAK *et al.*, 2003), resultando em prejuízo na digestão e diminuição na absorção de nutrientes (WOOLDRIDGE *et al.*, 2009). É visto ainda que as mutações CFTR específicas estão associadas à suficiência pancreática em um padrão dominante (CARDOSO *et al.*, 2007). Como mostrado no estudo de Munk *et al.* (2009), o defeito genético mais frequente na população Europeia com FC, a mutação $\Delta F508$, está invariavelmente associada com IP. No entanto, estudos revelam que não há diferença em relação à IP entre os pacientes homocigotos e heterocigotos para esta mutação. Por outro lado, percebe-se pior prognóstico entre as mulheres quando comparada a variável gênero (RAMSEY *et al.*, 1992). Estudo mostra ainda que os pacientes que têm insuficiência pancreática apresentam pior prognóstico do que aqueles com suficiência pancreática (STRAUSBAUGH e DAVIS, 2007).

A maioria dos pacientes que apresentam IP é identificada através da manifestação dos sintomas clínicos durante o primeiro ano de vida, sendo imediatamente realizada a reposição enzimática (MUNK *et al.*, 2009).

Aproximadamente 91% dos pacientes com FC são tratados com reposição enzimática. Dentre os indivíduos que têm o pâncreas exócrino normal, ou seja, que não apresentam insuficiência pancreática, em torno de 20% está sob risco de vir a desenvolver pancreatite aguda ou crônica ao longo dos anos (STRAUSBAUGH e DAVIS, 2007). A pancreatite crônica é a forma mais comum de pancreatite exócrina afetando aproximadamente 4,7:100000 da população adulta. A principal causa está associada com a ingestão excessiva de bebidas alcoólicas; cerca de 15% apenas são idiopáticas e outras causas são consideradas raras. Os principais sintomas relatados nesse caso são esteatorreia, severa perda de peso e *diabetes mellitus* (TAYLOR e ASWANI, 2008).

A sintomatologia mais evidente no caso de insuficiência pancreática é a diarreia crônica, com aumento do volume do bolo fecal, presença de gordura nas fezes (esteatorreia), que por esse motivo, apresentam-se brilhantes, de coloração pálida (semelhante a amarelo palha) e com odor característico. Devido a essa perda de gordura através da má absorção pelo duodeno, ocorre também a perda de vitaminas lipossolúveis, as quais são essenciais para a manutenção do crescimento e desenvolvimento (FIATES *et al.*, 2001). Além disso, a desnutrição protéico-calórica é vista rapidamente através da má digestão alimentar e do aumento das necessidades calóricas devido às infecções respiratórias de repetição as quais elevam o gasto energético total (REIS *et al.*, 1998).

O íleo meconial é considerado a primeira manifestação da insuficiência pancreática na FC. Está presente em aproximadamente 15 a 20% dos recém-nascidos. Associa-se a presença de íleo meconial com maior índice de mortalidade; no entanto, o precoce reconhecimento e estratégias de tratamento têm reduzido a mesma para menos de 10% e prolongado a sobrevivência desses indivíduos (STRAUSBAUGH e DAVIS, 2007). O prolapso retal também é uma manifestação frequente em pacientes com FC, ocorrendo em 20 a 25% dos casos. Está relacionado com diarreia crônica, tosse intensa e desnutrição. Em torno de 8 a 10% dos pacientes pode vir a progredir para uma forma edematosa, conhecida como hipoproteïnêmica (REIS *et al.*, 1998).

Aproximadamente 75% dos pacientes com FC têm aumento da tolerância à glicose e 15% desenvolvem diabetes (DMFC), (MORAN *et al.*, 1999) classificado pela Academia Americana de Diabetes como “outros tipos de diabetes: causado por lesão do pâncreas exócrino” (ALVES *et al.*, 2007). A fisiopatologia do DMFC é

diferente do *diabetes mellitus* tipo 1 e tipo 2, sendo causada pela combinação da deficiência de insulina (MORAN *et al.*, 1991), resistência hepática e periférica à insulina (HARDIN *et al.*, 1997), defeito no metabolismo de substrato, incluindo produção de glicose hepática e catabolismo de proteínas (HARDIN e MORAN, 1999).

O primeiro determinante para o desenvolvimento de diabetes na FC é a deficiência de insulina, uma consequência da progressiva perda das ilhotas pancreáticas. Entretanto, o metabolismo da glicose é fortemente influenciado por fatores únicos da FC, incluindo má nutrição, infecção aguda e crônica, elevado gasto energético, deficiência de glucagon, má absorção, tempo anormal de trânsito gastrointestinal e disfunção hepática (ZIRBES e MILLA, 2009).

O comprometimento endócrino também tem se mostrado frequente, com certa progressão nos pacientes evoluindo com algum grau de intolerância à glicose (BRENNAN *et al.*, 2004). O processo associado ao comprometimento da secreção de insulina no pâncreas endócrino de pacientes fibrocísticos se deve à destruição da arquitetura das ilhotas pancreáticas por fibrose, infiltração gordurosa ou deposição amilóide (AUSTIN *et al.*, 1994).

É claramente reconhecido que o risco para desenvolvimento do diabetes na FC aumenta com a idade, com a progressão da doença e encontra-se mais facilmente presente em pacientes com IP (ZIRBES e MILLA, 2009). O primeiro defeito notado em pacientes mucoviscidóticos com diabetes é, de fato, a diminuída secreção de insulina (ALVES *et al.*, 2007).

Indivíduos com FC que desenvolvem diabetes sofrem acelerado declínio no estado clínico da doença e na função pulmonar, assim como o índice de mortalidade é maior do que aqueles que não apresentam diabetes (BRENNAN *et al.*, 2004). Estudos reportam idade mediana revida para pacientes com diabetes na FC de 35,6 anos, a qual foi significativamente menor do que a mediana de sobrevivência de 47 anos para a população de pacientes não diabéticos (ZIRBES e MILLA, 2009).

A diminuição da secreção de insulina é associada à IP exócrina. Portadores de FC e IP exócrina têm 41% de redução no pico de insulina plasmática em resposta à ingestão de glicose (ALVES *et al.*, 2007). A resistência insulínica está relacionada a diversos mecanismos, os quais incluem as infecções respiratórias tanto crônicas quanto de repetição, corticoterapia, fibrose hepática, elevação dos hormônios

contra-reguladores, aumento das citocinas pró-inflamatórias e glicotoxicidade (ZIRBES e MILLA, 2009).

A perda do tecido pancreático endócrino também pode contribuir para o desenvolvimento de DMFC. O diagnóstico e o tratamento são de fundamental importância, não somente para prevenir as complicações macro e microvasculares presentes em todas as formas de *diabetes mellitus*, mas também para prevenir e tratar a deterioração na doença pulmonar (BRENNAN *et al.*, 2004).

A doença hepática, depois dos problemas cardiorrespiratórios e das complicações de transplantes, é a causa mais comum de morte vista nos centros de FC americanos, acometendo cerca de 2 a 3% de todos os óbitos de pacientes com FC (DIWAKAR *et al.*, 2001).

A doença hepática inicia em idade precoce, no entanto, é considerada assintomática na infância (COLOMBO, 2007). Muitos indivíduos começam a apresentar doença hepática descompensada na adolescência, quando a intolerância à glicose e o *diabetes mellitus* são mais prováveis de se desenvolver; além disso, doença hepática avançada pode induzir a resistência à insulina e então representar um maior fator de risco para o desenvolvimento de DMFC (MINICUCCI *et al.*, 2007).

Em torno de 12 a 15% dos pacientes fibrocísticos tem o metabolismo dos sais biliares alterados, favorecendo, desse modo, a formação de cálculos biliares. Aproximadamente 40% dos pacientes desenvolvem doença hepática, entretanto somente 1 a 2% progridem para o estágio final (O'DONNELL *et al.*, 2009).

As complicações como cirrose e hipertensão porta, ocorrem com maior frequência entre os adolescentes e adultos jovens (FAGUNDES *et al.*, 2005; COLOMBO, 2007). Uma vez estabelecidas, os pacientes com FC apresentam risco para desenvolvimento de complicações extra-hepáticas severas, incluindo má nutrição, osteodistrofia hepática e deterioração do estado pulmonar (COLOMBO, 2007).

Embora todos os indivíduos com FC tenham CFTR alterada em sua árvore biliar, ainda não se demonstrou nenhuma mutação do gene que seja específica para a doença hepática (FAGUNDES *et al.*, 2005). A patogênese da má nutrição em mucoviscidóticos com doença hepática é multifatorial e envolve aumento do gasto energético, má absorção e ingestão e metabolismo de nutrientes anormais (PENCHARZ e DURIE, 2000).

2.5.3 Outras Manifestações

O baqueteamento digital ou hipocratismo digital – apresentado por quase todos os fibrocísticos - é caracterizado pelo aumento das falanges distais dos dedos e unhas das mãos. Desse modo, tendo conformação alargada nas extremidades, se assemelha a uma “baqueta de tambor” (REIS *et al.*, 1998). Estudos mostram significativa associação do hipocratismo digital com doença pulmonar (BAUGHMAN *et al.*, 1998). Além disso, mostra-se associado com outras doenças como cirrose hepática, cardiopatias congênitas, neoplasias pulmonares, doença inflamatória intestinal, entre outras (SRIDHAR *et al.*, 1998). Com menor frequência ocorre a osteoartropatia hipertrófica ou paquidermoperiostose, que é caracterizada por baqueteamento digital (em nível de grandes articulações) e neoformação óssea no periósteo, especialmente em diáfises distais de ossos longos, e fáceis de aspecto áspero (BATISTA *et al.*, 2003).

O comprometimento do sistema reprodutor é outra manifestação marcante em pacientes com FC, atingindo entre 95 e 98% dos homens (REIS *et al.*, 1998; RATJEN e DÖRING, 2003) e 60% das mulheres (REIS *et al.*, 1998).

A infertilidade em homens se deve à ausência ou diminuição significativa dos vasos deferentes e o incompleto desenvolvimento do epidídimo; dessa forma, não tendo a produção de espermatozóides, tornando-os azoospermicos. Além disso, são vistas várias anormalidades na vesícula seminal, como hipoplasia (diminuição da atividade formadora dos tecidos orgânicos), aplasia e dilatação cística. A espermatogênese e a potência sexual não sofrem qualquer influência pela infertilidade, sendo a função sexual, portanto, normal (LYON e BILTON, 2002).

A função reprodutiva nas mulheres é considerada normal. Entretanto, a redução da quantidade de água no muco cervical pode prejudicar a fertilidade, de modo que o muco espesso impede a passagem do espermatozóide (LYON e BILTON, 2002; RATJEN e DÖRING, 2003). Aliado a isso, as mulheres desnutridas ou com doença pulmonar significativa podem apresentar um aumento na irregularidade do ciclo menstrual, causando distúrbios na ovulação e amenorreia. Não obstante, com o aumento na sobrevida e no manejo da doença, há mais de 100 gestantes fibrocística por ano na população dos Estados Unidos da América (EUA) (LYON e BILTON, 2002).

2.6 NUTRIÇÃO E FUNÇÃO PULMONAR

Estudos demonstram que o VEF_1 reflete com precisão a progressão da doença pulmonar e é o mais importante fator preditor de sobrevivência nesses pacientes (MORROW *et al.*, 2008.; KONSTAN, *et al.*, 2003.; PETERSON *et al.* 2003). A função pulmonar em crianças com FC tem previamente sido mostrada como sendo associada com má nutrição. No estudo de Peterson *et al.* (2003) foi vista importante associação entre mudanças de VEF_1 e razão do ganho de peso ocorrendo em crianças com FC entre as idades de seis a oito anos. Não somente o peso atual mostrou-se fortemente associado, mas, mais importante, o ganho de peso durante este período de dois anos.

A doença pulmonar provavelmente afeta o peso e a estatura dos pacientes devido ao quadro de anorexia que se instala e ao aumento do gasto energético. Konstan *et al.* (2003) demonstraram que em crianças com FC, os menores índices de crescimento e nutrição aos três anos de idade estão fortemente associados com menor função pulmonar aos seis anos, quando já é possível fazer a avaliação do VEF_1 . Viu-se ainda que o ganho de peso dos três para os seis anos foi associado com melhor função pulmonar aos seis anos de idade.

Portanto, a nutrição tem relação direta com a função pulmonar, uma vez que a progressão da doença pulmonar causa elevado gasto energético pelo aumento do trabalho respiratório, decorrência da obstrução progressiva do fluxo aéreo. Além disso, a ocorrência do processo inflamatório e as infecções recorrentes do mesmo provocam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, as quais contribuem com a elevação da demanda energética basal. Por fim, observa-se que o aumento da necessidade energética juntamente com a diminuição da ingestão alimentar favorece a perda de peso e a desnutrição (ELBORN *et al.*, 1996).

É observado também que essa perda de peso acentuada pode levar a diminuição da massa magra, tendo consequências sobre os músculos respiratórios e sobre a elasticidade pulmonar, levando a uma diminuição da força de contração do diafragma e da força e resistência dos músculos respiratórios (SINAASAPPEL *et al.*, 2002). O déficit de massa corporal em pacientes com FC geralmente acontece nos compartimentos de gordura corporal e massa magra, incluindo déficit de massa muscular. Esse fato está relacionado a um aumento significativo no catabolismo de

proteínas musculares que ocorre na FC. Além disso, a síntese de proteínas pode diminuir durante uma exacerbação aguda de infecção pulmonar afetando também o equilíbrio entre proteína e energia, bem como a deposição de proteínas (ELBORN *et al.*, 1996; SINAASAPPEL *et al.*, 2002).

2.7 MANEJO NUTRICIONAL

A intervenção nutricional na fibrose cística é de grande importância. Primeiramente, está associada com o melhor crescimento e melhora ou estabilização da função pulmonar. Os problemas nutricionais envolvidos na FC são multifatoriais. A gravidade da doença pulmonar, anorexia, insuficiência pancreática e complicações intestinais e biliares contribuem para uma maior necessidade de energia, uma ingestão inadequada e para a perda excessiva de nutrientes (ADDE *et al.*, 2004).

Dentre os principais fatores responsáveis pelo maior gasto de energia (GE) está a má absorção secundária à insuficiência pancreática, com consequente esteatorreia, processo inflamatório crônico, glicosúria no paciente já diabético, enorme perda protéica nas secreções pulmonares, esteatorreia não controlada pela reposição de enzimas, uso de medicações como salbutamol, que leva a um aumento do GE em até 10%, principalmente por ser utilizado em situações em que a exacerbação do processo inflamatório está presente, anorexia própria do paciente que está doente, com consequente menor ingestão de energia e proteínas (CARDOSO *et al.*, 2007).

Na prática, a estimativa das necessidades de energia leva em consideração a atividade física, a termogênese induzida pela dieta e o gasto de energia de repouso. No paciente com FC, essas necessidades estão aumentadas em torno de 120 a 150% do recomendado para a mesma idade e sexo de pacientes normais. Os consensos americanos e europeus estabelecem critérios mais rigorosos para a classificação do estado nutricional (Tabela 3) (BOROWITZ *et al.*, 2002).

Tabela 3 - Classificação do estado nutricional em Fibrose Cística

Estado Nutricional	Percentil IMC (2 - 20 anos)	Percentil E/I
Normal	> p25	≥ percentil do potencial genético
Risco Nutricional	p10 - p25	abaixo do potencial genético e > p5
Desnutrição	< p10	<p5

E/I = estatura / idade

Fonte: Borowitz *et al*, 2002.

3. JUSTIFICATIVA

3. JUSTIFICATIVA

A manutenção do peso corporal adequado é fundamental para retardar o declínio da função pulmonar (PETERSON *et al.*, 2003). Vários estudos têm demonstrado a relação direta entre estado nutricional e VEF₁ (PETERSON *et al.*, 2003; GOZDZIK *et al.*, 2008; MILLA, 2004). Sabendo-se da importância dos indicadores antropométricos como preditores da função pulmonar em pacientes com Fibrose Cística, julgou-se oportuno e necessário estudo para a população atendida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, associando outros fatores como colonização bacteriana, presença de insuficiência pancreática, *diabetes mellitus* e valores de albumina. Lembrando que este hospital é um dos centros de referência em atendimento a pacientes com fibrose cística em nosso país.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os indicadores antropométricos como preditores da função pulmonar em pacientes com Fibrose Cística.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a evolução dos indicadores antropométricos com a evolução da função pulmonar no período de quatro anos.
- Verificar a associação do VEF₁ de acordo com colonização bacteriana.
- Verificar a variação entre os indicadores antropométricos, albumina e função pulmonar ao longo do tempo em relação ao sexo.
- Comparar a variação do VEF₁ no período de quatro anos com o estado nutricional.

5. ARTIGO

**INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS COMO PREDITORES DA FUNÇÃO PULMONAR
EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

**Gabriele Carra Forte⁽¹⁾, Miriam Isabel de Souza dos Santos Simon⁽²⁾, Ingrid Dalira
Schweigert Perry⁽³⁾, Estela Beatriz Behling⁽⁴⁾**

- ⁽¹⁾ Graduanda em Nutrição, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- ⁽²⁾ Nutricionista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/ RS. Especialista em Nutrição Clínica pelo Instituto Metodista de Educação e Cultura. Mestre em Medicina: Ciências Médicas, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- ⁽³⁾ Professora Nutricionista Adjunta do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro e em Gerontologia Social pela Pontifícia Universidade Católica/RS. Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- ⁽⁴⁾ Professora Nutricionista Adjunta do Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Mestre em Alimentos e Nutrição pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Doutora em Alimentos e Nutrição pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

RESUMO

Objetivo: avaliar indicadores antropométricos como preditores da função pulmonar em pacientes com Fibrose Cística.

Métodos: Estudo longitudinal quantitativo, com metodologia descritiva exploratória retrospectiva. Foram coletados dados de prontuário dos 6 aos 9 anos referentes ao estado nutricional (peso, estatura), albumina sérica, função pulmonar, colonização bacteriana, presença de diabetes (DM), insuficiência pancreática (IP) e Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁).

Resultados: A análise da variação das medidas repetidas de VEF₁, pIMC, pPeso, pEstatura e ganho de peso não demonstrou variação significativa ao longo do tempo e não houve diferença entre os sexos. A albumina manteve a média acima de 4mg/dL; contudo, não obteve significância em relação ao sexo. Não houve diferença significativa da variação do VEF₁ ao longo do tempo de acordo com o estado nutricional, apesar dos pacientes em risco nutricional ou desnutridos (pIMC <25) apresentarem valores de VEF₁ menores. A análise da colonização pulmonar relacionada com o VEF₁ ao longo do tempo, através de Equações de Estimação Generalizadas, demonstrou significância apenas para a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide.

Conclusão: Os resultados do presente estudo não demonstraram associação entre os indicadores antropométricos avaliados e a função pulmonar, possivelmente, em virtude do tamanho amostral e das características dessa amostra (pacientes em bom estado nutricional e sem doença respiratória significativa).

Palavras chave: fibrose cística, avaliação nutricional, função pulmonar.

ABSTRACT

Objective: Evaluated anthropometric indicators as predictors of lung function in Cystic Fibrosis patients.

Methods: Quantitative longitudinal study with retrospective descriptive exploratory methodology. The subjects of this study were patients between six and nine years old. Data of nutritional status (weight, height), serum albumin, pulmonary function, bacterial colonization, presence of diabetes (DM), pancreatic insufficiency (PI) and Forced Expiratory Volume in one second (FEV₁) were collected from medical records.

Results: Analysis of variation of repeated measures of FEV₁, BMI percentile, weight-for-age percentile (WFA), height-for-age percentile (HFA) and weight gain showed no significant variation over time and there was no difference between gender. Albumin remained the average above 4mg/dL; however, it was not significant when compared with gender. There was no significant variation in FEV₁ over time according to nutritional status, although patients at nutritional risk or malnourished (BMI_p <25) presented lower values of FEV₁. Analysis of lung colonization related FEV₁ over time, using Generalized Estimation Equation showed significance only for the colonization by mucoid *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusion: Results of this present study showed no association between the anthropometric and lung function assessed, possibly because of sample size and characteristics of the sample (patients in good nutritional condition and without significant respiratory disease).

keywords: cystic fibrosis, nutritional assessment, pulmonary function.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética que cursa com insuficiência pancreática (IP), doença pulmonar obstrutiva crônica e desnutrição¹. É caracterizada por acometer células de diversos órgãos, afetando principalmente o sistema respiratório e digestivo². A taxa de mortalidade é dependente da função pulmonar³.

O estado nutricional do paciente tem importante relação com a evolução da doença pulmonar, influenciando na qualidade de vida e sobrevida⁴. A manutenção do estado nutricional adequado mostra-se essencial para a integridade do sistema respiratório na FC⁵⁻⁶. Stallings *et al* (2008)⁷, em Revisão Sistemática, evidenciam associação direta entre a função pulmonar e o estado nutricional, demonstrando que o índice de massa corpórea (IMC) acima do percentil 50 está correlacionado com um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) acima de 80%.

Em vista da importância que o estado nutricional tem quando relacionado à função pulmonar, o presente estudo visa avaliar indicadores antropométricos como preditores da função pulmonar em pacientes com FC em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo longitudinal quantitativo, com metodologia descritiva exploratória retrospectiva. A amostra estudada foi composta por todos os pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística, com idade igual ou superior a nove anos, em acompanhamento na Equipe de Pneumologia do HCPA. Excluiu-se do estudo todos os pacientes que apresentaram indisponibilidade de dados no período avaliado. Os dados dos pacientes com diagnóstico de FC foram coletados de seus prontuários, mediante aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (protocolo nº 09-429). Os dados coletados fazem parte da rotina de revisão anual (*check-up*) desses pacientes. Como instrumento para a coleta de dados foi utilizada uma ficha (Anexo A) em que constava a data de nascimento, gênero e idade, dados referentes ao estado nutricional como peso, estatura e albumina sérica. A partir dos indicadores

antropométricos calculou-se o IMC (dividindo-se o peso (kg) pela estatura (m) ao quadrado), percentil IMC, (pIMC), percentil P/I, percentil E/I, escore-Z P/I, escore-Z E/I. Foram coletados também o tipo de colonização bacteriana (*Staphylococcus aureus* (Sa), *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* (Pa), *Pseudomonas aeruginosa* mucóide (Pam) e *Bulckoderia cepacia* (Bc)), a presença de *diabetes mellitus* (DM) e o uso de enzimas pancreáticas (a fim de determinar pacientes com insuficiência pancreática). Em relação à função pulmonar foi utilizado dado da capacidade ventilatória realizada através de espirometria, representada pelo VEF₁. Os dados foram analisados em programa SPSS 16.0. Foi aplicado o teste ANOVA de medidas repetidas para as variáveis VEF₁, p IMC, p Peso, p Estatura, ganho de peso e albumina, e teste de Friedman para os valores de Escore-Z Peso e Escore-Z Estatura, a fim de verificar a associação ao longo do tempo. Utilizou-se a metodologia de Equações de Estimção Generalizadas para verificar a associação entre a variável colonização bacteriana e a ocorrência do desfecho em estudo (VEF₁). O nível de significância estabelecida foi de 5% (p<0,05).

RESULTADOS

A amostra estudada constituiu-se de 53 pacientes, sendo 52,8% do sexo masculino. A insuficiência pancreática compromete 92,5% dos pacientes analisados, enquanto a presença de DM não foi encontrada em nenhum deles. A média dos indicadores antropométricos, função pulmonar ao longo dos anos e a análise de variação das medidas repetidas estão descritos na Tabela 1. As variáveis antropométricas e o ganho de peso não demonstraram variação significativa ao longo do tempo e não houve diferença entre os sexos. A albumina sérica apresentou variação ao longo do tempo (p = 0,025); no entanto, não foi significativa quando comparada com o sexo (p = 0,502).

Tabela 1 – Caracterização da amostra e análise das medidas repetidas dos indicadores antropométricas e função pulmonar

Idade (anos)	pPeso	zPeso	pEst	zEst	pIMC	VEF ₁ (%)
6	57,05	0,32	50,77	0,08	58,40	89,52
7	56,98	-0,01	48,37	-0,01	60,07	89,95
8	56,29	0,26	50,32	0,02	57,85	87,88
9	57,56	0,28	44,40	-0,07	62,94	88,64
p	0,943*	0,381**	0,067*	0,149**	0,393*	0,820*

pPeso = percentil de peso; zPeso = escore Z de peso; pEst = percentil de estatura; zEst = escore Z de estatura, pIMC = percentil de índice de massa corporal; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo. Valores expressos em média e percentual.

* Anova de medidas repetidas

**Teste de Friedman

A análise da variação do VEF₁ ao longo do tempo de acordo com o estado nutricional está demonstrada no Gráfico 1. Não houve diferença significativa apesar dos pacientes em risco nutricional ou desnutridos (pIMC <25) apresentarem valores de VEF₁ menores.

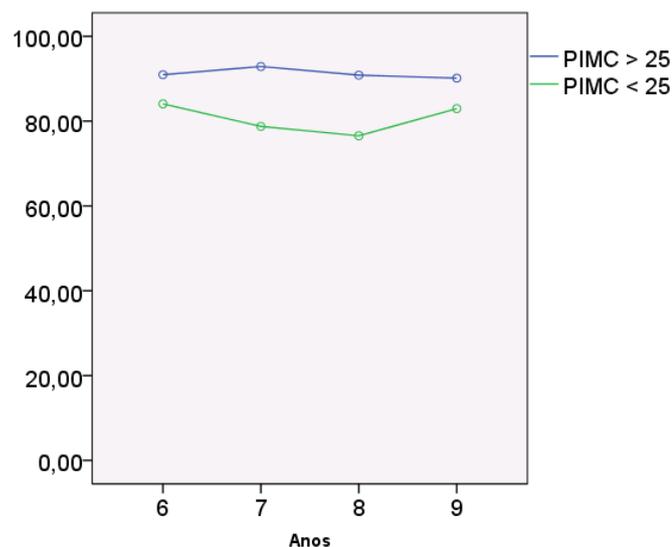


Gráfico 1 – Variação do VEF₁ ao longo do tempo de acordo com o estado nutricional

A análise da colonização pulmonar relacionada com o VEF₁ ao longo do tempo, através de Equações de Estimação Generalizadas, demonstrou significância apenas para a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide (Tabela 2).

Tabela 2 – Média de VEF₁ de acordo com a presença de *Pseudomonas aeruginosa* mucóide ao longo do tempo

Idade	<i>Pa</i> mucóide	VEF ₁	IC 95%
6 anos	não	90,7	(84,6 – 96,7)
	sim	83,6	(73,4 – 93,8)
7 anos	não	91,5	(85,5 – 97,5)
	sim	79,4	(67,1 – 91,6)
8 anos	não	89,2	(83,5 – 94,9)
	sim	77,1	(66,6 – 87,6)
9 anos	não	89,4	(82,9 – 95,9)
	sim	84,0	(73,5 – 94,6)

Pa mucóide = *Pseudomonas aeruginosa* mucóide, VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo, IC = intervalo de confiança. P (tempo) = 0,615; p (*Pa* mucóide) = 0,011; p (tempo x *Pa* mucóide) = 0,579.

DISCUSSÃO

A prevalência de insuficiência pancreática foi de 92,5% (n = 49), sendo semelhante à encontrada na literatura⁸. Gaskin et al. demonstraram que pacientes com função pancreática normal tinham melhor função pulmonar e menor declínio dessa função ao longo do tempo em relação a pacientes com insuficiência pancreática⁹. Alterações no metabolismo da glicose são importantes complicações nos pacientes com mucoviscidose¹⁰. The Cystic Fibrosis Foundation relata que aproximadamente 12% dos pacientes com FC têm diagnóstico de *Diabetes Mellitus* e intolerância à glicose¹¹. A prevalência de DM aumenta com a idade, acometendo mais de 25% dos pacientes com idade igual ou superior a 20 anos¹². Estudos indicam que a idade média de início de DM situa-se entre os 18 e 21 anos¹³. Verificou-se, no presente estudo, que nenhum dos pacientes apresentou DM. Isso

se deve, possivelmente, ao fato dessa amostra ter idade inferior à média encontrada na maioria dos estudos. Além disso, na faixa etária avaliada o grau de lesão pancreática provavelmente não foi suficiente para o comprometimento da secreção de insulina, mantendo, assim, o equilíbrio glicídico.

Em estudo previamente realizado, observou-se a albumina como preditora da função pulmonar em pacientes com FC, possivelmente por ser um potente antioxidante pulmonar¹⁴. No presente estudo, observou-se que a albumina manteve a média acima de 4mg/dL; contudo, não obteve significância em relação ao sexo. Isso reforça o estado fisiológico estável da amostra avaliada, já que, em estudo prévio, foi visto que a albumina abaixo de 4,1mg/dL está fortemente relacionada com o VEF₁¹⁴.

A amostra estudada não apresentou comprometimento do estado nutricional e da função pulmonar. Isso pode ser compreendido visto que na faixa etária analisada, as complicações pulmonares e gastrintestinais são menos frequentes, uma vez que o diagnóstico já está concretizado e os pacientes já estão sendo orientados quanto às terapêuticas que auxiliam na melhora do estado nutricional e pulmonar¹⁵. Os valores médios de pIMC, p E/I encontram-se na faixa de normalidade (percentil 50), inclusive correspondendo aos valores que demonstram estar correlacionados com parâmetros normais de VEF₁⁷.

Os indicadores antropométricos avaliados, portanto, não se mostraram preditores da função pulmonar nesse grupo em estudo, diferentemente do que é comumente observado nas pesquisas com FC, em que o estado nutricional está fortemente relacionado com a função pulmonar¹⁶⁻¹⁸. Isso é demonstrado no estudo de Konstan *et al.* (2003), que avaliou crianças fibrocísticas, durante um período de 3 anos, e constatou que o baixo índice nutricional aos 3 anos de idade está significativamente associado com a piora da função pulmonar aos 6 anos de idade¹⁷. Além disso, outro estudo evidenciou que não só o estado nutricional, como peso, estatura e IMC, interferem no VEF₁ ao longo do tempo, mas o ganho de peso desses pacientes durante o período em avaliação⁵. A não associação entre estado nutricional e função pulmonar encontrada nesse estudo pode ter ocorrido devido ao bom estado nutricional que esses pacientes apresentam e a ausência de comprometimento pulmonar, mantendo-se a média de VEF₁ acima de 80%.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo não demonstraram associação entre os indicadores antropométricos avaliados e a função pulmonar, possivelmente, em virtude do tamanho amostral e das características dessa amostra (pacientes em bom estado nutricional e sem doença respiratória significativa).

REFERÊNCIAS

1. ROSENSTEIN, B.J., CUTTING, GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. **Jornal de Pediatria**, v. 132, n. 4, p. 589-595, 1998.
2. RICHARDS, M.L., DAVIES, P.S.W., BELL, S.C. Original communication. Energy cost of physical activity in cystic fibrosis. **Eur J Clin Nutr**, v. 55, p. 690-697, 2001.
3. MILLA, C.E., WARWICHK, W.J. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. **American College of Chest Physicians**, v. 113, p. 1230-1234, 1998.
4. KOLETZKO, S., REINHARDT, D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. **Early Human Development**, v. 65, Suppl.:S53-S61, 2001.
5. PETERSON, M.L., JACOBS, D.R., MILLA, C.E. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. **Pediatrics**, v. 112, p. 588-592, 2003.
6. STAPLETON, D. *et al.* Height and weight fail to detect early signs of malnutrition in children with cystic fibrosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 33, n. 3, p. 319-325, 2001.
7. STALLINGS, *et al.* Evidence- Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, p. 832-839, 2008.
8. TAYLOR, C.J., ASWANI, N. The pancreas in cystic fibrosis. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 3, p. 77-81, 2002.
9. GASKIN, K *et al.* Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 100, p. 857-862, 1982.
10. CASTRO *et al.* Estudo da frequência de diabetes mellitus e intolerância à glicose em pacientes com fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 4, p. 321-326, 2001.

11. CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY. Annual Date Report to the Center Directors. Bethesda, MD: **Cystic Fibrosis Foundation**, 2007.

12. LANNING *et al.* Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. **Acta Paediatr**, v. 83, p. 72-77, 1994.

13. BRENNAN *et al.* Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 3, p. 209-222, 2004.

14. SANTOS, MISS. **Estado nutricional e função pulmonar em pacientes com fibrose cística**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina - Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, 2006.

15. FIATES *et al.* Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 14, n. 2, p. 95-101, 2001.

16. GOZDZIK *et al.* Relationship between nutritional status and pulmonary function in adult cystic fibrosis patients. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 59, p. 253-260, 2008.

17. KONSTAN *et al.* Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 142, p. 624-630, 2003.

18. CALLAGHAN *et al.* Growth and lung function in Asian patients with cystic fibrosis. **Arch Dis Child.**, v. 90, p.1029-1032, 2005.

CONCLUSÃO

A amostra estudada apresentou associação da colonização bacteriana e função pulmonar, porém apenas para a cepa de *Pseudomonas aeruginosa* mucóide, a qual se mostra mais prevalente nesses indivíduos ao longo dos anos. As demais colonizações não mostraram associação significativa em virtude de serem microorganismos com menor capacidade de deterioração da função pulmonar, e no caso da *Bc* devido, possivelmente, ao pequeno número de pacientes colonizados.

O fato de nenhum dos pacientes ter apresentado *diabetes mellitus* se deve em grande parte à idade inferior à média encontrada na literatura para o diagnóstico de DM na fibrose cística, sendo mais prevalente na adolescência em decorrência do desenvolvimento hormonal e progressão da doença. Além disso, na faixa etária avaliada no estudo, o grau de lesão pancreática provavelmente não foi suficiente para o comprometimento da secreção de insulina, mantendo, assim, o equilíbrio glicídico.

Por fim, não se encontrou no presente estudo associação entre os indicadores antropométricos e a função pulmonar, devido, provavelmente, ao tamanho da amostra (a qual se apresentou reduzida) e as características apresentadas pela mesma, mostrando pacientes em bom estado nutricional e sem doença respiratória. Isso reforça exatamente o que a literatura mostra, que indivíduos em bom estado nutricional (pIMC >50) tendem a ter melhor função pulmonar quando comparado a pacientes com estado nutricional mais prejudicado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A metodologia retrospectiva apresenta inúmeras limitações. Em vista disso, o ideal seria a realização de um estudo longitudinal prospectivo associando os indicadores antropométricos e bioquímicos com a função pulmonar. Com isso, seria possível verificar com mais amplitude os indicadores nutricionais, englobando outros parâmetros antropométricos como percentual de gordura, massa muscular e densidade óssea, assim como indicadores bioquímicos – albumina, pré-albumina, ferritina, carreador de retinol, além de alguns minerais como zinco, cálcio e ferro.

É interessante também considerar o tempo do diagnóstico desses pacientes, a fim de associar com mais fidedignidade os indicadores avaliados com a evolução ao longo do tempo, uma vez que os fibrocísticos com diagnóstico precoce, que dispõem desde então de tratamento adequado, tendem a apresentar melhor estado nutricional e conseqüentemente preservação da função pulmonar quando comparados aos indivíduos com diagnóstico tardio.

Além disso, são necessários futuros estudos que observem a influência da colonização bacteriana e dos indicadores inflamatórios com a função pulmonar, e sua associação conjunta com o estado nutricional.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ADDE, F.V., RODRIGUES, J.C., CARDOSO, A.L. Seguimento nutricional de pacientes com fibrose cística: papel do aconselhamento nutricional. **J. Pediatric**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 6, 2004.

ALVES, Crésio de Aragão Dantas *et al.* Diabetes melito: uma importante comorbidade da fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 2, p. 213-221, 2007.

ARAÚJO, *et al.* Prevalence of $\Delta F508$, G551D, G542X and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, p.11-15, 2005.

AUSTIN, A. *et al.* Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in the pathogenesis of glucose intolerance in cystic fibrosis. **Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, v. 79, p. 80-85, 1994.

BATISTA, *et al.* Osteartropatia hipertrófica primária: relato de caso e revisão da literatura. **Radiologia Brasileira**, v. 36, n. 3, p. 183-186, 2003.

BAUGHMAN, R.P. *et al.* Prevalence of digital clubbing in bronchogenic carcinoma by a new digital index. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 16, p. 21-26, 1998.

BECQ, Frédéric. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators for Personalized Drug Treatment of Cystic Fibrosis. **Drugs**, v. 70, n. 3, p. 241-259, 2010.

BELLIS, *et al.* Cystic fibrosis mortality trends in France. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 3, p. 179-186, 2007.

BOROWITZ, D., BAKER, R.D., STALLINGS, V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients with Cystic Fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 35, p. 246-259, 2002.

BOSSI, *et al.* Registro Italiano FC: 10 anni di attivita'. **Epidemiol Prev.**, v. 23, p. 5–16, 1999.

BOSSI A. *et al.* Assemblea Dei Direttori Dei Centri. What is the incidence of cystic fibrosis in Italy? Data from the National Registry (1988–2001). **Hum Biol.**, v. 76, p. 455–67, 2004.

BRENNAN *et al.* Clinical importance of cystic fibrosis – related diabetes. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 3, p. 209-222, 2004.

BRUNECHY, Z. The incidence and genetics of cystic fibrosis. **Journal Medicine Genetic**, v. 9, p. 33-37, 1972.

BUSCHER R. *et al.* B2-adrenoreceptor polymorphisms as modifiers of lung disease in cystic fibrosis. **Pharmacogenetics**, v. 12, p. 347-353, 2002.

BUZZETTI, *et al.* An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**. v. 8, p. 229 – 237, 2009.

CABELLO, GM *et al.* Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. **Hum Biol.**, v. 71, p. 189-196, 1999.

CAMPOS, J.V.M. *et al.* Fibrose cística. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 33, p. 1-48, 1996.

CARDOSO, Ary Lopes *et al.* Nutrição e fibrose cística. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 22, n. 2, p. 146-154, 2007.

CASTELLANI, Carlo *et al.* European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, p. 153-173, 2009.

CASTRO, FLÁVIA *et al.* Estuda da frequência de diabetes mellitus e intolerância à glicose em pacientes com fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, v. 77, n. 4, p. 321-326, 2001.

CHOO-KANG, L.R., ZEITLIN, P.L. Type I, II, III, IV and V cystic fibrosis transmembrane conductance regulator defects and opportunities for therapy. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 6, p. 521-529, 2000.

COLOMBO, Carla. Liver disease in cystic fibrosis. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 13, p. 529-536, 2007.

COREY, M., FAREWELL, V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada 1970-1989. **American Journal Epidemiology**, v. 143, p. 1007-1017, 1996.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY. Annual Date Report to the Center Directors. Bethesda, MD: **Cystic Fibrosis Foundation**, 2005.

CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY. Annual Date Report to the Center Directors. Bethesda, MD: **Cystic Fibrosis Foundation**, 2007.

DAVIES, Jane C. New tests for cystic fibrosis. **Paediatric Respiratory Reviews**. S.7, p. 141-143, 2006.

DAVIS P.B., DRUMM, M., KONSTAN, M.W. Cystic fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 154, n. 5, p. 1229-56, 1996.

DAVIS, Pamela B. Cystic Fibrosis Since 1938. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 173, p. 475-481, 2006.

DIWAKAR, V., PEARSON, L., BEATH, S. Liver disease in children with cystic fibrosis. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 2, p. 340-349, 2001.

DI SANT' AGNESE *et al.* Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to disease. **Pediatrics**, v. 12, p. 549-563, 1953.

DODGE, J.A., MORISON, S., LEWIS, P.A. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968-1988: incidence, population and survival. **Pediatric Perinatal Epidemiology**, v. 7, p. 157-166, 1993.

DODGE, J.A. *et al.* Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. **European Respiratory Journal**, v. 29, n. 3, p. 522-525, 2007.

ELBORN, J., BELL, S. Nutrition and survival in cystic fibrosis. **Thorax**, v. 51, p. 971-972, 1996.

FAGUNDES, Eleonora *et al.* Fatores de risco da hepatopatia da fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 6, p. 478-484, 2005.

FARBER, S. Pancreatic function and disease in early life. V – Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. **Arch Pathol**, v. 37, p. 238, 1944.

FARRELL, Philip M. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, p. 450-453, 2008.

FIATES, Giovanna Medeiros Rataichesk *et al.* Estado Nutricional e Ingestão Alimentar de pessoas com Fibrose Cística. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 14, n. 2, p. 95-101, 2001.

GIBSON, L.E., COOKE, R.E. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas. **Pediatrics**, v. 23, p. 545-549, 1959.

GOZDZIK, *et al.* Relationship between nutritional status and pulmonary function in adult cystic fibrosis patients. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 59, p. 253-260, 2008.

HARDIN, D.S. *et al.* Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 130, p. 948-956, 1997.

HARDIN, D.S., MORAN, A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 28, n. 4, p. 787-800, 1999.

KEREM, BAT-SHEVA, *et al.* Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis. **Science**, v. 245, p. 1073-1080, 1989.

KO, Y.H., PEDERSEN, P.L. The first nucleotide binding fold of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator can function as an active ATPase. **Jornal Biol Chem**, v. 270, p. 22093-22096, 1995.

KO, Y.H., DELANNOY, M., PEDERSEN, P.L. Cystic transmembrane conductance regulator : the first nucleotide binding fold targets the membrane with retention of its ATP binding function. **Biochemistry**, v. 36, p. 5053 – 5064, 1997.

KOK, F., ALBERTO, F.L. Investigação diagnóstica de Fibrose Cística pela triagem neonatal, 2008. Disponível em <www.fleury.com.br/Medicos/SaudeEmDia/Roteiros> Acesso em: 29 de novembro de 2010.

KONSTAN, *et al.* Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. **J Pediatr**, v. 142, p. 624-630, 2003.

LYCZAC, JB., CANNON, CL., PIER, GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. **Clin Microbiol Rev.** v. 15, n. 2, p. 194-222, 2002.

LYON, A., BILTON, D. Fertility issues in cystic fibrosis. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 3, p. 236-240, 2002.

LITTLEWOOD, James. Looking back over 40 years and what the future holds. Cystic Fibrosis. The international Convention Centre – **27th European Cystic Fibrosis Conference**. Birmingham. p. 13-17, 2004.

MARTINS, C.S.B., RIBEIRO, A.F., COSTA, F.F. Frequency of the cystic fibrosis DF508 mutation in a population from São Paulo State, Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 26, p. 1037-1040, 1993.

MILLA, C.E. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. **Curr Opin Pulm Med.**, v. 10, p. 505-509, 2004.

MINASIAN, C., McCULLAGH, A., BUSH, A. Cystic fibrosis in neonates and infants. **Early Human Development**, v. 81, p. 997-1004, 2005.

MINICUCCI, L. *et al.* Liver disease as risk factor for cystic fibrosis-related diabetes development. **Acta Paediatrica**, v. 96, p.736-739, 2007.

MORAN, A. *et al.* Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 118, p. 715-723, 1991.

MORAN, A. *et al.* Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus – A consensus conference report. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 45, p. 61-73, 1999.

MORROW, Brenda *et al.* Melhoras na função pulmonar de uma população com fibrose cística em um país em desenvolvimento. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 5, p. 403-409, 2008.

MUNK, Anne *et al.* Pancreatic enzyme replacement therapy for Young cystic fibrosis patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, p.14-18, 2009.

NEVANLINNA, H.R. The finnish population structure, a genetic and henealogical study. **Hereditars**, v. 71, p. 195-236, 1972.

NEVIN, G.B., NEVIN, N.C., REDMOND, A.O. Cystic fibrosis in Northern Ireland. **Journal of Medical Genetics**, v. 16, p. 122-124, 1979.

O'DONNELL, D.H. *et al.* Hepatocellular carcinoma complicating cystic fibrosis related liver disease. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, p. 288-290, 2009.

PARIZOTTO E.A., BERTUZZO C.S. Molecular characterization of cystic fibrosis patients in the state of São Paulo (Brazil). **J Med Genet.**, v. 34, p. 877-882, 1997.

PENCHARZ, P.B., DURIE, P.R. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clinical Nutrition*, v. 19, p. 387-394, 2000.

PEREIRA C.A.C., NEDER, N.A. Diretrizes para testes de função pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, p. 238, 2002.

PETERSON, M.L., JACOBS, J.R., MILLA, C.E. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. **Pediatrics**, v. 112, p. 588-592, 2003.

PINTO, I.C.S., SILVA, C.P. da, BRITTO, M.C.A. de. Nutritional, clinical and socioeconomic profile of patients with cystic fibrosis treated at a referral center in northeastern Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 35, n. 2, 2009.

QUINTON, Paul M. Physiological Basis of Cystic Fibrosis: A Historical Perspective. **American Physiological Society**, v. 79, n. 1, suppl., S1-S22, 1999.

RAMSEY, Bonnie *et al.* Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 55, p. 108-116, 1992.

RASKIN, S. *et al.* DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. **Am J Med Genet.**, v. 46, p. 665-669, 1993.

RASKIN, S., FAUCZ, F.R. Aspectos genéticos da fibrose cística. In: Carakushansky G, organizador. **Doenças Genéticas em Pediatria**, São Paulo: Editora Guanabara Koogan, p. 227-42, 2001.

RASKIN, S. *et al.* Incidence of cystic fibrosis in Five different states of Brazil as determined by screening of $\Delta F508del$, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, p. 15-22, 2008.

RATBI, *et al.* Cystic fibrosis Carrier frequency and estimated prevalence of the disease in Morocco. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, n. 5, p. 440-443, 2008.

RATJEN, F., DÖRING, G. Cystic Fibrosis. **Lancet**, v. 361, p. 681-689, 2003.

REBRAM – Registro Brasileiro de Fibrose Cística – 1995 - Análise clínica e nutricional de 594 pacientes – In: RESÚMENES DEL VIII CONGRESO LATINO AMERICANO DE FIBROSIS QUÍSTICA (Mucoviscidosis) y III JORNADA HISPANOLATINOAMERICANA – p. 53-54, Havana, Cuba, 1997.

REIS, F.J.C., DAMACENO, N. Fibrose Cística. **Jornal da Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 74, n. 1, p. 76-94, 1998.

REIS, Francisco *et al.* Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. **Revista Associação Médica**, v. 46, n. 4, p. 326-330, 2000.

REIS, F., MELO, S.O., VERGARA, A.A. Programa de triagem neonatal para fibrose cística de Minas Gerais: aspectos clínicos e laboratoriais. **J Bras Pneumol**, v. 32, p. 1-16, 2006.

RIBEIRO, J., RIBEIRO, M.A.G. de O., RIBEIRO, A.F. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. **Jornal de Pediatria**, v. 78, S-2, 2002.

RICHARDS, M.L., DAVIES, P.S.W., BELL, S.C. Original communication. Energy cost of physical activity in cystic fibrosis. **Eur J Clin Nutr**, v. 55, p. 690-697, 2001.

RODRIGUES, Roberta *et al.* Cystic fibrosis and neonatal screening. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 475-484, 2008.

ROSA, Fernanda Ribeiro *et al.* Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 21, n. 6, p. 725-737, 2008.

SHWACHMAN, H. *et al.* Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency. **American Medical Association Journal of Disease of Children**, v. 92, n. 4, p. 347-368, 1956.

SINAASAPPEL, M., STERN, M., LITTLEWOOD, J., *et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: A European consensus. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 2, p. 51-75, 2002.

SLIEKER, *et al.* Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: a national cohort study in the Netherlands. **Chest**, v. 128, p. 2309-2315, 2005.

SOUTHERN, Kevin *et al.* A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 6, p. 57-65, 2007.

SRIDHAR, K.S., LOBO, C.F., ALTMAN, R.D. Digital Clubbing and lung cancer. **Chest**, v. 114, n. 6, p. 1535-1537, 1998.

STALLINGS, Virginia *et al.* Evidence- Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, p. 832-839, 2008.

STAPLETON, D. *et al.* Height and weight fail to detect early signs of malnutrition in children with cystic fibrosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 33, n. 3, p. 319-325, 2001.

STERN, M., WIEDEMANN, B., WENZLAFF, P. From registry to quality management; the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995-2006. **European Respiratory Journal**, v. 31, p. 29-35, 2008.

STRAUSBAUGH, S.D., DAVIS, P.B. Cystic Fibrosis: A Review of Epidemiology and Pathobiology. **Clinics in Chest Medicine**, v. 28, p. 279-288, 2007.

TASH, Jason *et al.* Functional dissection of the R domain of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. **Federation of European Biochemical Societies**, v. 445, p. 63-68, 1999.

TAYLOR, C.J., ASWANI, N. The pancreas in cystic fibrosis. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 3, p. 77-81, 2002.

ZIRBES, J., MILLA, C.E. Cystic fibrosis related diabetes. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 10, p. 118-123, 2009.

WALKOWIAK, Jaroslaw *et al.* Longitudinal follow-up of exocrine pancreatic function in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients using the fecal elastase-1 test. **Journal of Pediatric Gastroenterology e Nutrition**, v. 36, p. 474-478, 2003.

WINKLHOFER-ROOB, Brigitte M. Nutritional status in cystic fibrosis: where to go from here? **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, p. 817-818, 1998.

WOOLDRIDGE, Jamie *et al.* EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, p. 405-417, 2009.

ANEXO A - Ficha de Dados

Dados Pessoais

Data: ___/___/___

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: ___/___/___

Idade: _____

Sexo: () masculino () feminino

AOS 6 ANOS DE IDADE

Dados da doença

Suplementação enzimática: () sim () não

Colonização bacteriana: _____

Diabetes Melito: () sim () não

Dados nutricionais

Albumina Sérica: _____

Glicemia de jejum: _____

Avaliação Antropométrica

Peso: _____ kg

Estatura: _____ cm

IMC: _____

p IMC: _____

z-score P/I : _____

z-score E/I : _____

Avaliação Pulmonar

VEF₁: _____

AOS 7 ANOS DE IDADE

Dados da doença

Suplementação enzimática: () sim () não

Colonização bacteriana: _____

Diabetes Melito: () sim () não

Dados nutricionais

Albumina Sérica: _____

Glicemia de jejum: _____

Avaliação Antropométrica

Peso: _____ kg

Estatura: _____ cm

IMC: _____

p IMC: _____

z-score P/I : _____

z-score E/I : _____

Avaliação PulmonarVEF₁ : _____**AOS 8 ANOS DE IDADE****Dados da doença**

Suplementação enzimática: () sim () não

Colonização bacteriana: _____

Diabetes Melito: () sim () não

Dados nutricionais

Albumina Sérica: _____ Glicemia de jejum: _____

Avaliação Antropométrica

Peso: _____ kg

Estatura: _____ cm

IMC: _____

p IMC: _____

z-score P/I : _____

z-score E/I : _____

Avaliação PulmonarVEF₁: _____**AOS 9 ANOS DE IDADE****Dados da doença**

Suplementação enzimática: () sim () não

Colonização bacteriana: _____

Diabetes Melito: () sim () não

Dados nutricionais

Albumina Sérica: _____ Glicemia de jejum: _____

Avaliação Antropométrica

Peso: _____ kg

Estatura: _____ cm

IMC: _____

p IMC: _____

z-score P/I : _____

z-score E/I : _____

Avaliação PulmonarVEF₁: _____