

MANIFESTAÇÕES GASTRINTESTINAIS NA FIBROSE CÍSTICA

GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS IN CYSTIC FIBROSIS

Letícia Rocha Machado, Cláudio Druck Ricachinevsky

RESUMO

A mutação no gene que codifica a proteína reguladora da condutância transmembrana (CFTR) constitui-se na base das alterações encontradas na fibrose cística (FC), afetando também o sistema gastrointestinal, em especial o pâncreas e o fígado.

Cerca de 90% dos pacientes com FC são insuficientes pancreáticos já no 1º ano, e os sinais clínicos são os associados à má-absorção intestinal de nutrientes e gorduras: esteatorreia, flatulência, distensão abdominal, desnutrição e deficiências de vitaminas lipossolúveis. A dosagem de elastase fecal destaca-se no diagnóstico da insuficiência pancreática, e tratamento baseia-se na reposição de enzimas pancreáticas. A dose é individualizada, inicialmente 500 a 1.000 U/kg de lipase nas refeições principais, não ultrapassando 2.500 U/kg/refeição ou 10.000 U/kg/dia, pelo risco de colonopatia fibrosante. A insuficiência pancreática também causa má-absorção de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E, K), sendo necessária suplementação.

A doença hepatobiliar costuma iniciar na primeira década de vida, e o critério diagnóstico baseia-se nos aspectos clínicos, ecográficos e bioquímicos, que devem ser periodicamente revisados. O tratamento da hepatopatia associada à FC com o ácido ursodesoxicólico visa retardar a progressão da doença. No tratamento das complicações da hipertensão porta, como varizes esofágicas, utilizam-se a ligadura elástica e a escleroterapia por via endoscópica, a derivação porto-sistêmica e implantação de shunts intra-hepáticos. Nenhum tratamento previne a progressão de fibrose para cirrose multilobular, sendo o transplante hepático indicado nos casos de hipertensão portal grave e insuficiência hepática, nos pacientes que mantêm função pulmonar preservada.

**Palavras-chave:** Doença hepática; insuficiência pancreática; fibrose cística

ABSTRACT

*The gene mutation that codifies the CFTR protein is responsible for the alterations seen in Cystic Fibrosis and affects the gastrointestinal system as well, specially pancreas and liver.*

*Around 90% of the patients with CF are pancreatic insufficient already on their first year of life and the clinical signs are those associated with malabsorption of fat and nutrients presenting flatulence, abdominal distension, malnutrition, and deficiency of fat soluble vitamins. The dosage of pancreatic supplements is tailored to the individual needs, initially the dosage should be tried as 500 to 1000 U/kg of lipase for the main meals, never going above 2,500 U/kg/meal or 10,000U/kg/Day due to the risk of fibrosing colonopathy. The pancreatic insufficiency also causes malabsorption of fat soluble vitamins (A, D, E, K vitamins), so supplementation is necessary.*

*The hepatobiliar disease usually starts on the first decade of life and the diagnostic criteria are based on clinical, ecographic and biochemical aspects that must be reviewed periodically. The treatment of CF-associated liver disease with ursodesoxicolic acid aims to slow down the progress of the disease. For the treatment of portal hypertension complications, such as oesophageal varicose veins, elastic bandages and endoscopic sclerotherapy, porto-systemic derivations and implantation of intra hepatic shunts are used. No treatment is able to prevent the progress from fibrosis to multilobular cirrhosis, so in case of severe portal hypertension and hepatic insufficiency, the liver transplant is recommended, in patients who maintain their pulmonary functions preserved.*

**Keywords:** Liver disease; pancreatic insufficiency; cystic fibrosis

Rev HCPA 2011;31(2):185-191

DOENÇA HEPÁTICA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Assim como em outras alterações gastrin-testinais em pacientes com Fibrose Cística (FC), o envolvimento hepático relacionado à doença vem crescendo de acordo com a melhora da expectativa de vida. Diferentemente das alterações pulmonares e pancreáticas que acometem 90% dos pacientes com FC, a doença hepática desenvolve-se em um terço dos pacientes. Isoladamente é a mais importante causa de óbito

não relacionada às alterações pulmonares em pacientes císticos, em torno de 2,5% (1). A doença se inicia na primeira década de vida, com um pico na segunda década, sendo mais comum em pacientes do sexo masculino numa proporção de 3:1. A real prevalência da doença hepática não está bem estabelecida, variando de 2 a 37% em diferentes séries estudadas, chegando até 70% de acometimento em achados de necropsia (2,3). Insuficiência pancreática, mutação genética severa (perda ou diminuição da função da CFTR), sexo masculino, íleo

meconial e atraso no diagnóstico de FC, associado com déficit nutricional tem sido identificados como possíveis fatores relacionados para o desenvolvimento da doença hepática (1).

### **Patogênese**

O exato mecanismo do acometimento hepático ainda não está bem elucidado. É determinado primariamente pela disfunção genética da CFTR que está presente no ápice das células dos canalículos biliares. Pela dificuldade do transporte de água e eletrólitos, gerada por disfunção da CFTR, a bile produzida por estes pacientes é espessa e viscosa, causando bloqueio dos ductos biliares intra-hepáticos. Obstrução dos ductos biliares causaria a liberação de agentes pró-inflamatórios e fatores de crescimento que induziriam a síntese de colágeno no sistema porta, levando à progressiva fibrose e cirrose hepática (1). A progressão de colestase para cirrose pode se arrastar por muitos anos (4). Apenas uma minoria dos pacientes com doença hepática desenvolve uma forma severa, o que poderia ser explicado pela presença de genes protetores que modulariam a ação da CFTR (5).

### **Manifestações clínicas**

Existem múltiplas apresentações da doença hepática na FC. A primeira alteração encontrada é a colestase neonatal, frequentemente associada à presença de íleo meconial e nutrição parenteral prolongada. O achado de microvesícula biliar também pode estar presente como resultado da obstrução dutal pela bile espessa. Existe também uma prevalência maior de cálculos biliares em pacientes com FC.

Esteatose hepática é outra alteração comum vista em paciente com FC, ocorrendo em 23 a 67% conforme algumas séries publicadas. Fatores relacionados ao aparecimento da esteatose hepática são: desnutrição, deficiência de ácidos graxos essenciais, ingestão de álcool em pacientes adultos e em adolescentes além de fatores genéticos relacionados ao próprio paciente. Em pacientes pediátricos, as alterações hepáticas são encontradas quando são realizados exames de rotina. Recomendam-se exames de controle da função hepática anualmente. Transaminases hepáticas, gama glutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina são enzimas hepáticas que se alteram mais precocemente. As bilirrubinas geralmente não se alteram até um período mais tardio da doença (11). Os pacientes podem desenvolver hepatomegalia e esplenomegalia. A lesão hepática típica é a de fibrose biliar focal que pode ser explicada por uma obstrução "salpicada" dos ductos biliares intra-hepáticos, por esta razão a maioria dos pacientes é assintomática. Essas lesões podem coalescer e formar a cirrose biliar multifocal, levando a um quadro de hipertensão porta e

demais complicações. Quase todos os pacientes com doença hepática são diagnosticados antes dos 20 anos. Hipertensão porta ocorre em 2 a 5% dos pacientes com FC. Alterações também observadas em outros pacientes com doença hepática crônica como icterícia, aranhas vasculares e encefalopatia são incomuns nos pacientes císticos. A insuficiência hepática é infrequente nos pacientes com FC mesmo apresentando hipertensão porta. Isto ocorre pelo acometimento desigual dos lóbulos hepáticos (1).

## **DIAGNÓSTICO**

### **Anamnese e exame físico**

A doença hepática em pacientes com FC é muitas vezes difícil de ser diagnosticada. O diagnóstico é sugerido pelo exame físico com a medida e palpação do fígado onde poderemos avaliar a sua textura, superfície e consistência. Alguns pacientes apresentam cifose e/ou hiperinsuflação que podem rebaixar o fígado e dar falsa impressão de seu aumento.

### **Avaliação/bioquímica**

As provas de função hepática (AST, ALT, GGT, FA, bilirrubinas) devem ser repetidas anualmente para avaliar possibilidade da presença de doença hepática. Caso uma dessas provas seja maior que 1,5 vezes o valor de referência, ela deverá ser repetida em três a seis meses. Os pacientes que mantiverem valores elevados por mais de seis meses devem ser submetidos a uma avaliação mais completa do fígado como dosagem de albumina, tempo de protombina e tempo de tromboplastina parcial ativado (4).

Pacientes císticos portadores de cirrose biliar multifocal raramente apresentam níveis normais de enzimas hepáticas e a elevação isolada das transaminases, sem alterações da gama glutamiltransferase e da fosfatase alcalina pode estar relacionada à esteatose hepática (1).

### **Avaliação por imagem**

#### **Ultrassonografia**

Para avaliar a doença hepática da FC também podem ser solicitados exames de imagem. A ultrassonografia do sistema hepato-biliar pode distinguir diferentes modelos de doença como fibrose, cirrose, hipertensão porta, anormalidades dos ductos biliares e infiltração gordurosa do fígado. É o exame mais adequado para este fim, visto que poderá se alterar mesmo antes das enzimas hepáticas. Tem 100% de sensibilidade e 89% especificidade para identificar fibrose periportal (3). O sistema de score foi desenvolvido para avaliar o fígado e as vias biliares. Baseia-se na ecogenicidade do parênquima hepático e borda hepática e na fibrose periportal (6,13). É um exame que é observador-dependente e deveria ser realizado sempre pelo

mesmo radiologista. Na tabela abaixo é mostrado o escore ultrassonográfico para avaliação de

pacientes portadores de fibrose cística (7).

Escore/Características	1	2	3
Parênquima hepático	Normal	Grosseiro	Irregular
Borda hepática	Lisa	-	Nodular
Fibrose periportal	Nenhuma	Nenhuma	Importante

Outro exame de imagem como a colangiografia retrógrada por ressonância magnética pode ser empregado para uma detecção precoce das alterações do trato biliar intra-hepático e extra-hepático e pode demonstrar cirrose hepática e circulação colateral em pacientes com hipertensão portal. A cintilografia hepato-biliar é um exame de imagem em que se pode avaliar as alterações da árvore biliar com dilatações intra e extra-hepáticas bem como tempo de excreção biliar e pode ser empregado para documentar a progressão da doença hepática e a resposta ao uso do ácido ursodesoxicólico (1,8).

### BIÓPSIA HEPÁTICA

A biópsia hepática é um exame que pode nos trazer informações importantes a respeito do tipo predominante de lesão (esteatose ou cirrose biliar focal), extensão da fibrose portal, o grau de progressão da doença e a resposta ao tratamento. Entretanto, apesar de representar o exame fundamental em algumas hepatopatias crônicas, pode em pacientes com FC não mostrar a extensão da doença, por serem lesões focais e ocorrer erro de amostragem da região estudada. Por outro lado, em alguns casos de FC em que ocorre apenas envolvimento hepático, o exame histológico foi fundamental para o diagnóstico, com amostras coletadas por biópsia ou necropsia (4).

### TRATAMENTO

O objetivo do tratamento do acometimento hepático de pacientes com FC é diminuir a progressão da doença. Deve-se manter um aporte calórico adequado para estes pacientes, incluindo correção dos níveis séricos das vitaminas lipossolúveis e suplementação dos triglicerídeos de cadeia média (TCM). Até o presente momento, o manejo da doença hepática na FC está relacionado ao aparecimento dos sintomas (1). O ácido ursodesoxicólico é a única medicação disponível que poderia frear o avanço da doença (1,8,9,13).

#### Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

O uso de AUDC é utilizado com objetivo de promover uma melhora da secreção biliar em termos de viscosidade e composição. Os principais mecanismos de ação do AUDC são de

proteger os colangiócitos contra a citotoxicidade dos ácidos biliares hidrofóbicos, já que este é um ácido biliar hidrofílico que normalmente está presente em baixas concentrações na bile humana e que também estimula a secreção hepatobiliar facilitando a depuração dos ácidos graxos, tendo um efeito protetor dos hepatócitos contra a apoptose induzida pela retenção biliar. A dose indicada é de 20 mg a 30 mg/kg /dia, sendo maior que a dose utilizada para outras doenças hepáticas. De uma maneira geral, os estudos apontam uma queda significativa das enzimas hepáticas séricas, apesar de não haver benefício em pacientes com cirrose biliar já instalada, bem como nos pacientes com litíase biliar (1,8,10). Atualmente o objetivo principal dos investigadores é identificar grupos de pacientes que teriam potencial de desenvolver doença hepática e que se beneficiariam com o uso do AUDC antes do aparecimento das primeiras alterações hepáticas. Siano et al. demonstraram ser o íleo meconial o fator predisponente de doença hepática e mostram os benefícios do uso precoce do AUDC (9).

#### Transplante hepático

O transplante hepático a partir do ano 2000 passou a ser uma efetiva opção terapêutica para pacientes com FC e complicações relacionadas à gravidade da hipertensão porta associada a sangramento, ascite e/ou hiperesplenismo, falência hepática progressiva em pacientes com função pulmonar preservada ou levemente comprometida (1). A taxa de sobrevivência em pacientes transplantados hepáticos após um ano é de 90% e em 5 anos em torno de 75%, trazendo melhora na função pulmonar, do perfil nutricional e da qualidade de vida (1). No programa de Transplante Hepático Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foram transplantados cinco pacientes por doença hepática e FC; 80% deles eram masculinos, sendo a média de idade de 14 anos  $\pm$  3,5 anos. A hipertensão porta foi à indicação de transplante em todos os casos; todos apresentavam hiperesplenismo e três deles apresentavam episódios graves de sangramento digestivo. Ocorreu queda da função pulmonar. O Volume expiratório forçado no primeiro minuto (VEF1) pré-transplante era de 77,4  $\pm$  17,6% do previsto e no pós-transplante de 48,4 (mais ou menos) 26,6% do previsto. Esta queda de função pulmonar é corroborada com

dados de literatura para pacientes pediátricos (11) Desse grupo houve dois óbitos de transplantados hepáticos ambos de causa pulmonar até o momento. Atualmente, a indicação de transplante hepático é para uma minoria de pacientes; a tendência é reservar a indicação de transplante isolado de fígado para pacientes que apresentam importantes complicações da hipertensão porta, associado com deterioração da função hepática. Pacientes poderiam aliviar seus sintomas relativos à hipertensão pulmonar com a colocação de TIPS (stent portossistêmico intra-hepático de inserção jugular), embolização da artéria esplênica e a esplenectomia parcial, principalmente aqueles com VEF1 abaixo de 50% que deveriam controlar os sintomas e aguardar transplante fígado/pulmão (11,12).

### INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA NA FIBROSE CÍSTICA

A insuficiência pancreática é uma das manifestações mais comuns da fibrose cística, sendo que a função pancreática pode variar entre a suficiência pancreática completa e vários graus de insuficiência, havendo tendência de piora com o crescimento do paciente e a progressão da doença. Pacientes com função pancreática mais próxima ao normal costumam ter doença pulmonar menos severa e um perfil nutricional melhor.

A base genética das alterações encontradas nos pacientes com fibrose cística é o funcionamento ineficiente da proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), a qual está localizada na membrana apical de enterócitos, das células dos ductos pancreáticos e biliares e que exerce papel fundamental no transporte transmembrana de água, fluidos e eletrólitos. A alteração na CFTR leva à diminuição da concentração de bicarbonato na secreção pancreática e conseqüente diminuição do conteúdo de água, com redução da fluidez e volume da secreção. O aumento da viscosidade dessa secreção e sua impactação nos ductos pancreáticos leva à lesão tecidual através da ativação das enzimas pancreáticas proteolíticas ainda dentro dos ductos, resultando em inflamação crônica e fibrose. As manifestações clínicas tornam-se evidentes quando mais de 90% do pâncreas exócrino é lesionado (14-16).

O acometimento pancreático pode iniciar-se ainda durante a gestação em cerca de 60% dos pacientes com fibrose cística, mas pode surgir no decorrer da evolução da doença, sendo que após a idade de 1 ano aproximadamente 90% dos pacientes serão insuficientes pancreáticos. Por esse motivo, os pacientes com diagnóstico de fibrose cística inicialmente considerados suficientes pancreáticos devam ser periodicamente reavaliados (14,17).

Outros fatores também contribuem para o surgimento da insuficiência pancreática. A diminuição da secreção de bicarbonato pelo pâncreas acidifica o pH intestinal, o que inibe a atividade das enzimas pancreáticas e ocasiona precipitação e perda fecal dos ácidos biliares. Há diminuição dos sais biliares taurina-conjugados e aumento nos sais biliares glicina-conjugados, os quais são menos efetivos na solubilização de gorduras. Também estão descritos diminuição na captação e transporte de ácidos graxos de cadeia longa e alteração da motilidade intestinal com aumento do tempo de trânsito do intestino delgado (14,16).

A função pancreática na fibrose cística sofre, também, marcada influência do genótipo apresentado pelo paciente. A insuficiência pancreática é mais precoce e mais intensa em pacientes com mutações das classes I e II da CFTR ( $\Delta$  F508, N 1303K, G 542X, G551D, entre outros). A presença de pelo menos uma mutação considerada mais leve (R117H, 317insC, A155P2, 138insL, 296+IG-A, E926K, E217G, 2789+5G-A, 3849+10Kbc-T) está geralmente associada com suficiência pancreática, muito embora esses pacientes também possam se tornar insuficientes com o passar do tempo (20-22).

Os principais sinais clínicos que decorrem da insuficiência pancreática são os associados à má-absorção intestinal de nutrientes e gorduras: esteatorreia (manifestada por fezes com brilho, excesso de gordura e odor fétido), fezes volumosas, mal-formadas e com resto alimentar, flatulência, distensão e dor abdominal, desnutrição, deficiências de vitaminas lipossolúveis, fraqueza muscular, depleção de tecido adiposo subcutâneo, edema periférico ou ascite devido à hipoproteïnemia, e prolapso retal (21).

A confirmação da insuficiência pancreática pode ser feita através de inúmeros testes, a grande maioria, porém, pouco utilizados na prática clínica devido a dificuldades na execução ou resultados imprecisos. A dosagem de elastase fecal (EL-1), por sua vez, tem sido apontada como um excelente método para avaliação da função pancreática, com especificidade e sensibilidade superiores a 90% (16,22). A elastase fecal é uma protease humana específica, sintetizada pelas células acinares, é estável após a passagem pela luz intestinal, não é afetada pelo tratamento com reposição de enzimas pancreáticas exógenas e correlaciona-se bem com outros testes de avaliação da função pancreática (23,24). A dosagem deve ser realizada após duas semanas de idade, e sugere suficiência pancreática com valores acima de 200 mcg/g de fezes, insuficiência leve com valores entre 100-200 mcg/g de fezes e insuficiência severa se menor que 100 mcg/g de fezes (17).

A base do tratamento da insuficiência pancreática exógena é a reposição de enzimas

pancreáticas, a qual visa principalmente o controle da má-absorção de nutrientes e gorduras, permitindo uma recuperação nutricional e redução dos sintomas (15,25). As enzimas mais utilizadas em nosso meio são de origem suína, sob forma de cápsulas contendo microesferas revestidas com uma proteção entérica sensível ao pH. Elas dissolvem-se em pH 5,5 – 6, evitando a inativação gástrica (18). Existem inúmeras formulações de enzimas pancreáticas, com diferentes combinações de lipase, amilase e protease (14).

A dose necessária de enzimas pancreáticas é individualizada e varia bastante de acordo com os sintomas abdominais e as características das fezes. As doses iniciais sugeridas são de 500 a 1.000 U/kg de lipase nas refeições principais, podendo-se aumentar a dose caso o paciente mantenha sinais de esteatorreia. Recomenda-se que as doses não ultrapassem 2.500 U/kg/refeição ou 10.000 U/kg/dia, pelo risco de surgimento de colonopatia fibrosante mais tardiamente (14,15,17). Pelo mesmo motivo, contraindica-se o uso de preparações de enzimas que contenham o copolímero Eudragit L30 D55 (Pancrease HL, Nutrizym 22 e 10, e Nutrizym GR), o qual foi associado com o desenvolvimento dessa complicação (14).

Se o paciente não alcança controle da insuficiência pancreática mesmo com doses altas de reposição enzimática, é necessário considerar outras doenças gastrintestinais que possam estar contribuindo para o quadro. Patologias possíveis de causar sintomas gastrointestinais persistentes são: síndrome da obstrução intestinal distal, constipação crônica com ou sem megacólon adquirido, refluxo gastroesofágico, intolerância à proteína de leite de vaca, doença inflamatória intestinal, pancreatite, doença celíaca, infecção por *Helicobacter pylori*, doença hepática, colelitíase, ou intolerância às proteínas de origem suína presentes nas preparações enzimáticas. Além disso, outros fatores podem prejudicar a eficácia da terapia de reposição enzimática, como a velocidade de esvaziamento gástrico, pH intestinal ácido, distúrbios de motilidade, alterações da mucosa intestinal, sobre crescimento bacteriano e principalmente a aderência do paciente ao tratamento (26).

Estando descartados esses fatores, pode-se trocar a formulação de enzimas ou associar o uso de medicamentos que inibam a acidez gástrica, como bloqueadores H2 (ranitidina) ou inibidores da bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol), pois a acidez duodenal inativa as enzimas pancreáticas (7,14,15). Há estudos recentes que associam o uso de suplementação de taurina (30 mg/kg/dia) com um melhor controle da má-absorção, uma vez que nos pacientes com fibrose cística há uma diminuição nos níveis de ácidos biliares conjugados à taurina, com aumento compensatório dos ácidos biliares

conjugados à glicina, os quais são menos efetivos na solubilização de gorduras (14).

As enzimas devem ser ingeridas no início de todas as refeições e lanches que contenham gordura, sendo que, se a refeição for mais demorada, deve-se administrá-las no início e durante a refeição. Há poucos casos em que não é exigido uso de enzimas: frutas (exceto abacate), vegetais (exceto batata, feijão e ervilha), mel e geleia. As enzimas devem ser administradas mesmo nos casos de dieta por sonda nasointestinal ou gastrostomia e com dietas elementares.

As cápsulas devem ser deglutidas inteiras. Se a criança não estiver apta a isso, a cápsula pode ser aberta e os grânulos ingeridos com líquidos ou misturados com a primeira porção da refeição ou com purê de maçã. Não se deve, entretanto, misturar os grânulos das enzimas com toda a refeição, pois dessa maneira as enzimas serão ativadas antes de alcançar o intestino delgado (15).

Os efeitos adversos do uso de enzimas não são comuns. Irritação da mucosa bucal pode ocorrer com o contato prolongado dos grânulos de enzimas sem a proteção da cápsula. Pelo mesmo motivo, pode ocorrer irritação perianal em pacientes com trânsito intestinal muito aumentado. Reações alérgicas devido à origem suína das enzimas são raras. Hiperuricemia e hiperuricosúria não têm sido descritas com as preparações mais recentes. O aumento rápido na dose de enzimas ou a troca de uma formulação por outra, mesmo com doses equivalentes, pode ocasionar quadro de constipação e dor abdominal, em alguns casos simulando obstrução intestinal distal.

O efeito adverso mais temido, no entanto, é a colonopatia fibrosante, caracterizada por inflamação e fibrose progressivas da submucosa do cólon, associada geralmente às altas doses de suplementação com enzimas pancreáticas. Como anteriormente mencionado, há estudos vinculando seu aparecimento ao uso de enzimas que contenham o copolímero Eudragit L30 D55. Ocorrem dor e distensão abdominais, anorexia, baixo ganho ponderal, alteração do hábito intestinal, hemorragia digestiva e ascite quilosa. O diagnóstico pode ser comprovado através de enema opaco, o qual mostra encurtamento do cólon ascendente, estenose e diminuição das haustrações. O tratamento inclui redução das doses das enzimas até o máximo de 10.000 UI/kg/dia e suporte nutricional adequado, sendo necessário, em alguns casos, dieta elementar ou mesmo nutrição parenteral total (16,26).

A insuficiência pancreática também causa má-absorção de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A,D,E,K), sendo necessária sua suplementação. As recomendações de suplementação vitamínica diária para os pacientes com fibrose cística são as seguintes:

Idade	Vit A (UI)	Vit D (UI)	Vit E (UI)	Vit K (UI)
0 a 12 meses	1.500	400	40 a 50	0,3 a 0,5
1 a 3 anos	5.000	400 a 800	80 a 150	0,3 a 0,5
4 a 8 anos	5.000 a 10.000	400 a 800	100 a 200	0,3 a 0,5
> 8 anos	10.000	400 a 800	200 a 400	0,3 a 0,5

Apesar do uso de suplementos, sintomas clínicos devido à deficiência vitamínica podem ocorrer, destacando-se distúrbios visuais e anorexia devido à deficiência de vitamina A, alterações na coagulação e hemorragias causadas por hipovitaminose D e anemia hemolítica reversível associada à deficiência de vitamina E. Sintomas clínicos causados por falta de vitamina D são incomuns na ausência de hepatopatia (27).

Desse modo, a detecção precoce e o tratamento da insuficiência pancreática através da reposição de enzimas pancreáticas e vitaminas proporciona a manutenção ou recuperação do estado nutricional, o que repercute positivamente na função pulmonar, diminuindo a morbidade e melhorando o prognóstico e a sobrevida do paciente fibrocístico.

## REFERÊNCIAS

- Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(6):529-36.
- Rowland M, Gallagher C, et al. Outcome in Cystic Fibrosis Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2011;106:104-9.
- Colombo C, Battezzati PR, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver Disease in Cystic Fibrosis: A Prospective Study on Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Hepatology*, 2002.
- Sokol RJ, Durie PR, Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28 Suppl 1:S1.
- Kinnman N, et al. Expression of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator in Liver Tissue From Patients With Cystic Fibrosis. *Hepatology* 2000;32(2) 334-40.
- Williams SM, Goodman R, Thompson A et al. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clin Radiology* 2002; 57:365-70.
- Williams S, Evason J, et al. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol*. 1995; 22:513-21.
- O'Connor P, Southern et al. The Role of Hepatobiliary Scintigraphy in Cystic Fibrosis. *Hepatology*, 1996:281-7.
- Siano M. et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Digestiv and Liver Disease*. 2010;42(6):428-31.
- Hermann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010; 24:585-92
- Nash KL, et al. Cystic Fibrosis Liver Disease: To Transplant or Not To Transplant? *American Journal of Transplantation* 2008; 8:162-9.
- Melzi ML, Kelly DA, Colombo C et al. Liver transplant in cystic fibrosis: a poll among European centers. A study from the European Liver Transplant Registry. *Transpl Int* 2006 19(9): 726-31.
- Schoel C, et al. Doença Hepatobiliar. *Fibrose Cística: Enfoque Multidisciplinar* 2008 237-54
- Littlewood JM, Wolfe SP and Conway SP. Diagnosis and Treatment of Intestinal Malabsorption in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* .2006; 41:35-49
- Abreu e Silva FA, Scatolin I, Procianny EFA, Krug BC, Amaral KM. *Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Volume 1. Ministério da Saúde, série Normas e Manuais Técnicos*, 2010.
- Schoeller CCD, Ferreira JEP, Gastaldi LA, Wayhs MLC. *Doença Gastrointestinal in Neto, NL. Fibrose Cística – Enfoque Multidisciplinar*. 2008, 1a. edição
- Royal Brompton Hospital. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. [www.rbht.nhs.uk/childrencf](http://www.rbht.nhs.uk/childrencf). 2007, 4th edition
- Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, Piotrowski R, Zybert K, Herzig KH et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(2):199-201.
- Walkowiak J, Herzig KH, Witt M, Pogorzelski A, Piotrowski R, Barra E et al. Analysis of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis: one mild CFTR mutation does not exclude pancreatic insufficiency. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(9):796-801.
- Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet*. 1992;50(6):1178-84.
- Shepherd RW, Cleghorn, GJ - Pancreas: Clinical aspects and investigation of pancreatic function. In: *Cystic Fibrosis: Nutritional and Intestinal disorders* 1989. p 87-88.
- Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004;145(3):322-6.

23. Cade A, Walters MP, McGinley N, Firth J, Brownlee KG, Conway SP et al. Evaluation of fecal pancreatic elastase-1 as a measure of pancreatic exocrine function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29(3):172-6.
24. Walkowiak J. Faecal elastase-1: clinical value in the assessment of exocrine pancreatic function in children. *Eur J Pediatr.* 2000;159(11):869-70.
25. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):832-9.
26. Baker SS, Borowitz D, Duffy L, Fitzpatrick L, Gyamfi J, Baker RD. Pancreatic enzyme therapy and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;146(2):189-93.
27. Shepherd RW, Cleghorn, GJ - Nutritional deficits and their consequences. In: *Cystic Fibrosis: Nutritional and Intestinal disorders.* 1989. p 56.

*Recebido: 01/06/2011*

*Aceito: 14/07/2011*