

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

Aluna: Bruna Ziegler

Orientador: Professor Paulo de Tarso Roth Dalcin

Co-Orientador: Professor Fernando Antônio Abreu e Silva

Colaboradores: Claudine Lacerda Oliveira

Paula Maria Eidt Rovedder

**INTOLERÂNCIA À GLICOSE EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FUNÇÃO PULMONAR E
CAPACIDADE AO EXERCÍCIO**

Porto Alegre

2007

Aluna: Bruna Ziegler

Orientador: Professor Paulo de Tarso Roth Dalcin

Co-Orientador: Professor Fernando Antônio Abreu e Silva

Colaboradores: Claudine Lacerda Oliveira

Paula Maria Eidt Rovedder

**INTOLERÂNCIA À GLICOSE EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FUNÇÃO PULMONAR E
CAPACIDADE AO EXERCÍCIO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2007

Z66p Ziegler, Bruna

Intolerância à glicose em pacientes com fibrose cística : características clínicas, função pulmonar e capacidade ao exercício / Bruna Ziegler ; orient. Paulo de Tarso Roth Dalcin ; co-orient. Fernando Antônio Abreu e Silva ; colaboradores Claudine Lacerda Oliveira, Paula Maria Eidt Rovedder. – 2007. 93 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Fibrose cística 2. Diabetes mellitus 3. Diagnóstico 4. Exercício 5. Testes de função respiratória 6. Estado pré-diabético I. Dalcin, Paulo de Tarso Roth II. Silva, Fernando Antônio Abreu e III. Oliveira, Claudine Lacerda IV. Rovedder, Paula Maria Eidt V. Título.

NLM: WI 820

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

LISTA DE FIGURAS

- Figure 1 - Correlations between glicemic level, pulmonary function, SpO2 and S-K clinical score.....57
- Figura 1 – Correlações entre nível glicêmico, função pulmonar, SpO2 e escore clínico de S-K.77

LISTA DE TABELAS

Table 1 – Clinical characteristics according oral glucose tolerance test in CF patients.....	58
Table 2 – Correlations between glycemic level and clinical status, lung function and exercise capacity in cystic fibrosis patients.	59
Table 3 – 6MWT and lung function according oral glucose tolerance test in CF patients.	60
Tabela 1 – Características clínicas de acordo com o teste oral de tolerância à glicose em pacientes com FC.	78
Tabela 2 – Correlações entre nível glicêmico, estado clínico, função pulmonar e capacidade de exercício em pacientes com fibrose cística.....	79
Tabela 3 – TC6 e função pulmonar de acordo com o teste oral de tolerância à glicose em pacientes com FC.	80

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP cíclico – monofosfato cíclico de adenosina

CFTR – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* ou proteína reguladora da condutância transmembrana

CPT – capacidade pulmonar total

CVF – capacidade vital forçada

DM – diabetes melito

DMRFC – diabetes melito relacionado à fibrose cística

DP – diferença de potencial

FC – fibrose cística

FMEF – fluxo médio expiratório forçado

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IG – intolerância à glicose

IMC – índice de massa corporal

PCR – reação em cadeia da polimerase

PE_{máx} – pressão expiratória máxima

PI_{máx} – pressão inspiratória máxima

R – razão de trocas gasosas

RDA – *recommended daily allowance* ou recomendações nutricionais

SpO₂ – saturação periférica de oxigênio

TC6 – teste de caminhada de seis minutos

TGN – tolerância à glicose normal

TOTG – teste oral de tolerância à glicose

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

VCO₂ – produção de dióxido de carbono

V_E – ventilação pulmonar

VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo

VR – volume residual

RESUMO

Objetivos: Determinar a relação entre nível glicêmico e estado clínico (escore de Shwachman-Kulczycki), testes de função pulmonar e teste de caminhada de seis minutos (TC6) em pacientes com fibrose cística (FC).

Métodos: Estudo transversal e prospectivo em pacientes com FC (12 anos ou mais) com estabilidade clínica da doença, atendidos em Programa Pediátrico e em Programa para Adultos com FC. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, à avaliação nutricional, a teste oral de tolerância à glicose (TOTG), a testes de função pulmonar e a TC6. Os pacientes foram classificados como tendo tolerância normal à glicose (TNG), intolerância à glicose (IG) ou diabetes melito relacionado à FC (DMRFC).

Resultados: O estudo incluiu 73 pacientes (35 femininos e 38 masculinos) com média de idade de $20,4 \pm 7,1$ anos. Foram identificados 52 pacientes com TGN, 11 com IG e 10 com DMRFC. Houve associação significativa entre a classificação de tolerância à glicose e o escore clínico de S-K ($p = 0,018$), insuficiência pancreática ($p = 0,030$), infecção bacteriana por *Staphylococcus aureus* ($p = 0,004$), saturação periférica de oxigênio (SpO_2) em repouso ($p = 0,012$), SpO_2 no final do TC6 ($p = 0,018$) e com a diferença entre a SpO_2 no início e no final do TC6 (ΔSpO_2) ($p = 0,048$). Não houve associação significativa entre o nível glicêmico e a idade ($p = 0,431$), gênero ($p = 0,144$), índice de massa corporal ($p = 0,665$), classificação nutricional ($p = 0,155$), infecção por *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0,149$) e *Burkholderia cepacia* ($p = 0,176$), distância percorrida no TC6 ($p = 0,698$), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) % previsto ($p = 0,158$), capacidade vital forçada (CVF) % previsto ($p = 0,490$), pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) % previsto ($p = 0,630$) e pressão expiratória máxima (PE_{máx}) %

previsto ($p = 0,155$). A análise das correlações mostrou que o nível de glicemia correlacionou-se significativamente com a SpO_2 em repouso ($r = -0,26$; $p = 0,031$), VEF_1 % previsto ($r = -0,27$; $p = 0,026$), VEF_1/CVF % previsto ($r = -0,33$; $p = 0,007$) e escore clínico de S-K ($r = -0,34$; $p = 0,005$) e não foi significativamente correlacionado com $PI_{máx}$ % previsto ($r = -0,15$; $p = 0,234$), $PE_{máx}$ % previsto ($r = -0,08$; $p = 0,531$), CVF % previsto ($r = -0,17$; $p = 0,172$), distância percorrida no TC6 ($r = -0,06$; $p = 0,615$), SpO_2 no final do TC6 ($r = -0,21$; $p = 0,084$) e dessaturação no TC6 ($r = 0,15$; $p = 0,213$)

Conclusão: Este trabalho demonstrou que, em pacientes com FC, o grau da intolerância à glicose correlacionou-se com pior escore clínico e com pior função pulmonar. A intolerância à glicose não se correlacionou com a distância percorrida no TC6, mas os pacientes com IG tiveram maior dessaturação durante o exercício. Além disso, a intolerância à glicose foi fortemente associada à insuficiência pancreática.

Palavras-chave: fibrose cística, teste oral de tolerância à glicose, escore clínico, testes de função pulmonar, teste de caminhada de seis minutos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 FIBROSE CÍSTICA	11
1.1.1 Descrição	11
1.1.2 Aspectos Históricos.....	11
1.1.3 Epidemiologia.....	12
1.1.4 Fisiopatologia	13
1.1.5 Manifestações Respiratórias.....	14
1.1.6 Diagnóstico.....	15
1.1.7 Avaliação da Gravidade da Doença.....	17
1.1.8 Prognóstico.....	19
1.2 EXERCÍCIO NA FIBROSE CÍSTICA.....	20
1.3 DIABETE MELITO RELACIONADO COM A FIBROSE CÍSTICA.....	22
1.4 A PERTINÊNCIA DO ESTUDO	26
2. OBJETIVOS	27
2.1 GERAL.....	27
2.2 ESPECÍFICOS.....	27
3. METODOLOGIA	28
3.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	28
3.2 POPULAÇÃO.....	28
3.3 ÉTICA	28
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
3.6 MEDIDAS E INSTRUMENTOS.....	29

3.6.1	Escore Clínico.....	30
3.6.2	Função Pulmonar	30
3.6.3	Teste de Capacidade Submáxima ao Exercício.....	31
3.6.4	Avaliação Nutricional	32
3.6.5	Avaliação da Presença de Insuficiência Pancreática.....	32
3.6.6	Bacteriologia do Escarro	32
3.6.7	Teste Oral de Tolerância à Glicose	33
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
4.	REFERÊNCIAS	36
5.	ARTIGO EM INGLÊS.....	42
5.1	TITLE	42
5.2	AUTHORS	42
5.3	AUTHOR'S MAIL ADDRESS, PHONE AND E-MAIL	42
6.	ARTIGO EM PORTUGUÊS	61
6.1	TÍTULO	61
6.2	AUTORES.....	61
6.3	ENDEREÇO, TELEFONE E E-MAIL PARA CORRESPONDÊNCIA:	61
7.	CONCLUSÕES.....	81
7.1	GERAL.....	81
7.2	ESPECÍFICAS	81
8.	PERSPECTIVAS	83
	ANEXOS.....	84

1. INTRODUÇÃO

1.1 FIBROSE CÍSTICA

1.1.1 Descrição

A fibrose cística (FC) ou mucoviscidose é uma desordem genética autossômica recessiva mais comum na população caucasiana. Está associada com infecções respiratórias persistentes, que resultam em progressivo declínio da função pulmonar e morte prematura. (1;2) É causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossomo 7.(3) Este gene é responsável pela codificação da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*– CFTR).(1) Esta proteína desempenha a função de canal de cloro e localiza-se na membrana apical das células epiteliais e tem função de regular e participar do transporte de eletrólitos através das membranas celulares. (4) Desde a descoberta do gene em 1989, mais de 1500 mutações causadoras de FC já foram descritas.(5) A mutação delta F508 é a mais comum e consiste na depleção de três pares de bases, levando à perda do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína. (2)

A FC de um modo geral pode ser clinicamente identificada por pneumopatia crônica, insuficiência pancreática exócrina e elevada concentração de eletrólitos no suor. Caracteriza-se por grande variabilidade na expressão fenotípica, isto é, grande variabilidade no padrão de envolvimento orgânico, gravidade e complicações. A doença pulmonar é a principal responsável pela morbidade e mortalidade. (6)

1.1.2 Aspectos Históricos

No século XVIII e XIX, ocorreram as primeiras descrições de que crianças com suor salgado morriam precocemente. (6)

Em 1905, Lansteiner (6) descreveu o íleo meconial, relacionando-o com a insuficiência pancreática exócrina.

Em 1935, Fanconi (7) descreveu pacientes com características clínicas de doença celíaca, porém com insuficiência pancreática exócrina “associada” e doença pulmonar.

Em 1938, Andersen (8) descreveu a doença como “fibrose cística do pâncreas”, condição em que a obstrução nos ductos pancreáticos levava à insuficiência pancreática exócrina e desnutrição, acarretando prognóstico quase que uniformemente fatal no primeiro ano de vida.

A partir da década de 50, o tratamento mais intensivo em centros de referência para FC passou a melhorar progressivamente o prognóstico da doença. (5)

Em 1953, Di Sant’Agnese e colaboradores realizaram a primeira observação da secreção aumentada de eletrólitos no suor. (9)

Em 1958, Gibson e Cooke (10) padronizaram o teste do suor como método diagnóstico da doença.

Também em 1958, foi desenvolvido e publicado o escore clínico de Shwachman-Kulczycki que é muito utilizado até hoje. (11)

Em 1985, pesquisadores localizaram o gene da FC, sendo clonado e seqüenciado em 1989, levando a um grande incremento do conhecimento sobre a fisiopatologia da doença. (3)

A partir da década de 90, a ênfase se concentrou na busca pelo diagnóstico precoce e no tratamento agressivo a fim de reduzir danos irreversíveis. (12)

1.1.3 Epidemiologia

A incidência da doença varia de acordo com a etnia, sendo de 1:3200 na população caucasiana, 1:15000 em afro-americanos e 1:31000 em asiáticos. (5) No Brasil, a incidência estimada para a região sul é próxima à população caucasiana européia, 1:2.500 nascimentos. Uma hipótese para essa semelhança estaria na grande imigração de europeus para essa região. (13) Em outras regiões do país, a

incidência diminui para cerca de 1:10.000 nascidos vivos.(14) Em Porto Alegre, Maróstica *et al.* identificaram uma incidência de 1:2.745 nascidos vivos. (15)

1.1.4 Fisiopatologia

A manifestação da doença ocorre na presença de dois alelos com mutações no gene da FC, que ocasiona uma ausência de atividade ou atividade parcial da CFTR. (5)

A CFTR funciona com um canal de cloretos na membrana apical das células epiteliais regulado pelo monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico). As mutações na FC fazem com que a CFTR não atinja a membrana apical ou a atinja, mas apresente atividade reduzida. Isto resulta em prejuízo no transporte do cloreto na superfície apical das células epiteliais. Em contrapartida, a reabsorção do sódio está aumentada na FC. A CFTR regula negativamente a atividade dos canais de sódio e as mutações na CFTR alteram essa regulação, levando a uma maior absorção de sódio. (16)

Existem seis classes de mutações. Elas podem afetar a CFTR na maturação precoce, no seu transporte até a camada apical, na redução da síntese ou do funcionamento da CFTR. O fenótipo dos pacientes pode variar de acordo com o tipo de defeito genético apresentado. Nas classes 1, 2 e 3 as mutações estão associadas com doença mais severa, pior função pulmonar e insuficiência pancreática. As classes 4 e 5 associam-se à doença pulmonar leve e suficiência pancreática. (17)

A disfunção na CFTR é a base para os defeitos celulares e explica as alterações nos diversos órgãos envolvidos na FC. A CFTR se expressa nas células epiteliais do trato respiratório, pâncreas, intestino, nas glândulas sudoríparas e salivares e no sistema reprodutor. A disfunção da CFTR causa prejuízo no transporte de cloretos através da membrana apical das células epiteliais com aumento da absorção celular de sódio, resultando em secreção extracelular desidratada e viscosa que se associa com obstrução luminal, destruição e cicatrização nos ductos exócrinos. (6)

Nos pulmões, as alterações do transporte iônico promovem a redução das secreções mucosas, aumento da viscosidade dessas secreções e conseqüente diminuição da depuração mucociliar. A retenção do muco espesso nos bronquíolos favorece o surgimento de um círculo vicioso de inflamação, infecção bacteriana, destruição da arquitetura brônquica e surgimento de bronquiectasias. (18;19) Além disso, as alterações no líquido de superfície das vias aéreas que ocorre na FC prejudica a ação de pequenos peptídeos antibacterianos, como as beta-defensinas, e de várias moléculas com capacidade anti-oxidante, como a glutathione, o ácido ascórbico e glicoconjugados, resultando em diminuição das defesas do trato respiratório e favorecendo o processo de colonização / infecção das vias aéreas.(16)

No pâncreas, a obstrução dos canalículos pancreáticos pela secreção espessa impede a liberação das enzimas digestivas para o duodeno, ocasionando a insuficiência pancreática e seus sintomas relacionados à má absorção de gorduras, como a diarreia crônica e desnutrição protéico-calórica. (6) A desnutrição decorrente da insuficiência pancreática contribui para a maturação inadequada do pulmão na FC. (20)

1.1.5 Manifestações Respiratórias

A doença pulmonar na FC é a primeira causa de morbidade e mortalidade. Isso é caracterizado por ciclos progressivos de inflamação e infecção culminando em falência respiratória e morte. (21) Ao nascimento os pulmões são praticamente normais, contudo já há presença de impactações de muco nas glândulas mucosas pulmonares. Neonatos com FC desenvolvem não apenas infecções respiratórias virais, como também pneumonias bacterianas. A colonização bacteriana nesta fase já pode ser de difícil erradicação devido à presença de muco espesso, à diminuição do fluido periciliar e ao prejuízo da depuração mucociliar. (22)

A colonização e infecção bacteriana na FC ocorrem de maneira progressiva de acordo com a idade e o curso da doença. No curso inicial, é mais comum o surgimento de *Staphylococcus aureus* e de *Haemophilus influenzae*. (23) Em uma fase mais avançada, a *Pseudomonas aeruginosa* é o patógeno mais comum, infectando aproximadamente 80% dos pacientes. A infecção por *Pseudomonas*

aeruginosa especialmente pelas cepas mucóides está associada com deterioração mais rápida do quadro clínico. A *Burkholderia cepacia* é a bactéria relacionada com o pior prognóstico da doença pulmonar. Os pacientes colonizados por este patógeno podem apresentar um declínio mais rápido da função pulmonar e índice maior de mortalidade em relação àqueles pacientes infectados somente por *Pseudomonas aeruginosa*. (24;25)

A infecção crônica das vias aéreas leva a uma persistente resposta inflamatória neutrofílica que acaba destruindo as vias aéreas periféricas e ocasionando as bronquiectasias. (18;21;26) A angiogênese formada nas áreas de intensa reação inflamatória predispõe estes pacientes à hemoptise, sendo que a hemoptise maciça pode ocorrer em 4,1% dos pacientes com FC ao longo da vida. Com a persistência da inflamação há ainda o surgimento de lesões císticas e áreas de enfisema que podem facilitar o surgimento do pneumotórax, o qual ocorre em 16% a 20% dos adultos com FC. O pneumotórax está associado com uma menor sobrevida na FC, sendo que a mediana de sobrevida após o evento é de quatro anos. A atelectasia lobar ou segmentar também ocorre com o avanço de doença pulmonar e está comumente associada à impactação brônquica do muco espesso. Pode estar associada à aspergilose broncopulmonar alérgica. (27)

O *cor pulmonale* manifesta-se em estágios avançados da doença pulmonar. Seu aparecimento está relacionado à hipoxemia grave ou à inadequada relação ventilação-perfusão. (28)

As alterações funcionais pulmonares mais importantes na FC são obstruções do fluxo aéreo expiratório, alçaponamento de ar e ventilação inadequada. O padrão evolutivo dessas alterações caracteriza-se por predomínio de distúrbio ventilatório obstrutivo. Somente na fase final da doença surge um componente restritivo devido à fibrose pulmonar associada. (29)

1.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico de FC é realizado através da presença de pelo menos um achado clínico (fenótipo) compatível, história familiar de FC ou triagem neonatal positiva, acompanhado de evidência laboratorial de disfunção da CFTR (teste do

suor positivo ou diferença de potencial (DP) nasal positivo) ou pela identificação de duas mutações conhecidas como causa de FC nos genes da CFTR. O método padrão-áureo utilizado para demonstrar a disfunção da CFTR na prática clínica é o teste do suor com dosagem de sódio e cloro, utilizando a técnica de iontoforese pela pilocarpina. O teste é realizado pelo menos duas vezes para confirmação do diagnóstico, sendo que, valores de cloro acima de 60 mEq/l, em amostra adequada, confirmam o diagnóstico; valores entre 40 e 60 mEq/l são considerados limítrofes; e valores inferiores a 40 mEq/l são considerados normais.(10)

A identificação de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR, frente a um contexto clínico ou história familiar compatível, estabelece o diagnóstico de FC. Entretanto, o achado de uma ou de nenhuma mutação no gene da CFTR não exclui o diagnóstico de FC. A identificação de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR, frente a um contexto clínico ou história familiar compatível, estabelece o diagnóstico de FC. Todavia, a presença de uma ou de nenhuma mutação no gene da CFTR não exclui o diagnóstico de FC. (30) A análise de mutações para confirmar o diagnóstico de FC tem alta especificidade, porém baixa sensibilidade. (30) A baixa sensibilidade decorre da existência de um grande número de mutações conhecidas como causa de FC (mais de 1500) e do fato de que os painéis comerciais disponíveis para essa análise só estudam uma minoria dessas mutações. (5) Poucos centros de referência podem disponibilizar painéis com maior número de mutações ou realizar o seqüenciamento genético para o diagnóstico dos casos mais atípicos. (19)

As anormalidades do transporte iônico no epitélio respiratório na FC estão associadas com um padrão alterado na DP nasal. Especificamente, três características distinguem a FC: a) uma DP basal mais elevada, refletindo o maior transporte do Na^+ através de uma barreira relativamente impermeável ao Cl^- ; b) uma maior inibição da DP, após a perfusão nasal com amilorida, refletindo uma maior inibição do transporte acelerado de Na^+ ; c) pouca ou nenhuma alteração na DP, após a perfusão do epitélio nasal com uma solução livre de Cl^- em conjunção com isoproterenol, refletindo uma ausência da secreção do Cl^- mediada pela CFTR. (30) Uma DP nasal aumentada, em associação com quadro clínico ou história familiar positiva, fundamenta o diagnóstico de FC. Entretanto, essa técnica só está disponível em centros altamente especializados e requer uma padronização rigorosa. (19;31)

1.1.7 Avaliação da Gravidade da Doença

A variabilidade de expressão clínica da FC determinou a necessidade da formulação de escores para avaliação da gravidade da doença. A doença difere nos pacientes principalmente quanto ao grau de comprometimento pulmonar e gastrointestinal. Estes escores foram elaborados através da análise e comparação dos sintomas e sinais apresentados pelos pacientes e o desfecho clínico da doença. Os escores são utilizados para avaliar a extensão da lesão pulmonar, comparar a gravidade clínica dos pacientes, avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas e estimar o prognóstico da doença. (32)

Muitos escores têm sido utilizados para monitorizar o paciente com FC. Eles podem utilizar a avaliação de forma clínica, radiológica, tomográfica ou cintilográfica. Cada forma de escore contribui para avaliar uma dimensão da doença e pode ter utilidade em situação clínica específica. (32)

O escore clínico de Shwachman e Kulczycki (11) foi elaborado em 1958, através de um estudo longitudinal com 105 pacientes com FC, acompanhados por um período mínimo de cinco anos. Os pacientes foram acompanhados a cada dois ou três meses para realização de exame físico e laboratorial. Este sistema de avaliação clínica constitui-se em um marco histórico na FC, sendo amplamente utilizado até os dias atuais e consiste de quatro critérios: atividade geral, exame físico, aspectos nutricionais e achados radiológicos do tórax. Cada um dos critérios é pontuado em uma escala de 5 a 25 pontos, (melhor desempenho, maior pontuação). O escore final de 100 pontos representaria um paciente em excelentes condições clínicas. Este escore é um instrumento clássico da avaliação destes pacientes.

O escore de Shwachman e Kulczycki foi considerado subjetivo por avaliar o paciente na sua globalidade, por desconsiderar os parâmetros de função pulmonar e por não incluir adultos. Por estes motivos, em 1964, foi elaborado o escore de Doershuk, visando maior objetividade e à inclusão dos pacientes adolescentes e adultos na avaliação. Contudo, apesar de ser um escore modificado, ainda é considerado subjetivo e pouco utilizado. (32)

Atualmente, há oito escores que consideram os aspectos clínicos da FC. O escore elaborado mais recentemente, no ano de 1999, é o *Cystic Fibrosis Clinical Score*, criado por Kanga *et al.* (33) Este escore avalia a exacerbação pulmonar e

objetiva identificar a agudização da doença. Detecta mudanças clínicas diárias e tem alta correlação com as provas de função pulmonar.

O primeiro escore radiológico foi desenvolvido em 1974 por Chrispin e Norman. (34) Este escore buscou uniformizar alguns termos de descrição das imagens, retratar a progressão da doença pulmonar e correlacionar os achados com a condição clínica de cada paciente. O estudo incluiu 30 radiogramas avaliados em dois momentos diferentes com intervalo de 20 meses. Consistia na avaliação de quatro zonas e na classificação das imagens em três categorias.

Em 1979, Brasfield *et al.*(35), desenvolveram um escore radiológico para pacientes com FC. Foi desenvolvido através da avaliação de 643 imagens de 118 pacientes, avaliadas por um radiologista e dois clínicos separadamente. Mostrou-se reprodutível entre observadores e correlacionou-se significativamente com resultados de testes de função pulmonar, escore clínico de Shwachman e Kulczycki (11) e, a longo prazo, com as morbidades. O escore radiológico inclui categorias representativas das mais freqüentes anormalidades presentes nos exames radiológicos de tórax de pacientes com FC. (36) São avaliadas as características de: aprisionamento de ar, marcas lineares, lesões nodulares císticas, lesões extensas e gravidade geral. O escore total é calculado subtraindo-se do valor fixo de 25 a pontuação alcançada no escore, sendo que, quanto menor o valor do escore total, maior o comprometimento radiológico.

Em 1991, mesmo com o grande número de escores clínicos e radiológicos já existentes para pacientes com FC, começam a surgir escores de avaliação tomográfica para estes pacientes. (37) Os escores de Nathanson (38) e de Bhalla (39) utilizaram a tomografia computadorizada de alta-resolução para melhor visualização das estruturas pulmonares e identificação precoce das lesões nas vias aéreas. Ambos os escores têm utilidade na condução de regimes terapêuticos, indicação de intervenção cirúrgica e seleção de pacientes para transplante.

Entretanto, em comparação aos escores tomográficos, a utilização de escore radiológico resulta em menor custo, em mais fácil execução, além de menor exposição do paciente à radiação. (32)

Os testes de função pulmonar são utilizados para avaliar a capacidade pulmonar e estabelecer o grau de comprometimento pulmonar de pacientes com sintomas respiratórios. Entre os testes de função pulmonar, a espirometria é amplamente utilizada, pois auxilia na verificação do tipo de distúrbio ventilatório e na

quantificação da severidade da doença pulmonar. A espirometria deve ser parte integrante da avaliação de pacientes com sintomas respiratórios. (40) O distúrbio ventilatório inicial na FC é essencialmente obstrutivo. As alterações da função pulmonar mais precoce refletem o acometimento inicial nas vias aéreas periféricas, manifestando-se por diminuição dos fluxos expiratórios terminais e alçapamento aéreo, conforme evidenciado por diminuição dos fluxos expiratórios forçados a 50% e a 75% da capacidade vital forçada (CVF), por diminuição do fluxo médio expirado forçado (FMEF), por diminuição da relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e CVF. Na pletismografia pode-se observar um aumento da relação entre volume residual (VR) e capacidade pulmonar total (CPT). Na fase avançada da doença, o surgimento de fibrose pulmonar leva à redução dos volumes pulmonares, mas com persistência de obstrução das vias aéreas. Nos quadros de exacerbação pulmonar, o VEF_1 e a CVF podem sofrer diminuições, mas podem ser retomados aos valores basais com o tratamento. Portanto, medidas seqüenciais da função pulmonar podem ser úteis para avaliar a extensão da anormalidade, a progressão da doença e a resposta individual ao tratamento. Assim, a avaliação seqüencial da função pulmonar é obrigatória no manejo do paciente com FC, devendo ser realizada pelo menos uma vez ao ano. (41)

1.1.8 Prognóstico

Atualmente, dados do registro norte-americano mostram que a idade mediana de sobrevivência para os indivíduos com FC é de 36,5 anos, e que 43% das pessoas com FC têm mais que 18 anos. (5)

O aumento da sobrevivência está associado a fatores como idade de diagnóstico mais precoce e incremento das estratégias de tratamento e manejo das complicações, sendo o último de maior relevância. (5;42)

A sobrevivência dos pacientes com FC relaciona-se ainda com o surgimento de complicações associadas à doença, como a intolerância à glicose e o diabetes melito relacionado à FC (DMRFC) ou como a doença hepática progressiva. Estas complicações ocorrem mais comumente na segunda e terceira décadas de vida. (28;43;43)

1.2 EXERCÍCIO NA FIBROSE CÍSTICA

Os estágios avançados da doença freqüentemente são acompanhados por inabilidade progressiva de realizar exercício físico, progredindo até a incapacidade de realizar as atividades da rotina diária. A capacidade de realizar tarefas diárias na FC é citada como o principal fator determinante da qualidade de vida. (44)

A limitação ao exercício isolada também vem sendo considerada como fator determinante da mortalidade em pacientes com FC, independente da idade ou função pulmonar. Esta limitação ao exercício é multi-fatorial associando-se não apenas com a progressão da doença pulmonar e com a hiperinsuflação dinâmica, mas também com o aumento das demandas energéticas provocadas pela doença, com a depleção do estado nutricional e com aumento do metabolismo muscular. A intolerância ao exercício pode ser evidenciada por meio de sintomas relatados durante a atividade diária, tais como fadiga, dispnéia e cansaço fácil. (45)

Os pacientes com FC podem apresentar ainda, redução da capacidade pulmonar por fatores não-ventilatórios como a redução da musculatura esquelética periférica por inatividade e como a piora da função cardiovascular. Nas últimas décadas, o estado nutricional, independentemente da função pulmonar, vem sendo reconhecido como fator limitante de exercício em pacientes com FC. Os pacientes ficam propensos a ter um declínio acentuado da massa muscular decorrente da má absorção alimentar e do maior gasto energético associados à progressão da doença. (46-48)

A inatividade resulta em alteração do metabolismo muscular. Ocorre a liberação de grandes quantidades de produtos decorrentes da glicólise, resultando na produção de altos níveis de lactato e gás carbônico intramuscular. Estas alterações metabólicas resultam em aumentos das demandas ventilatórias, levando maior sobrecarga em pacientes que já apresentam limitação da reserva pulmonar. (44)

Atualmente, existem algumas opções para avaliar a incapacidade ao exercício na doença pulmonar crônica. Os testes de exercício são considerados a maneira mais eficiente de se avaliar o conjunto dos sistemas cardiovasculares, pulmonar e músculo-esquelético. Eles incluem os testes de capacidade submáxima de exercício e os testes de capacidade máxima de exercício. (44)

A capacidade submáxima de exercício pode ser avaliada através de testes físicos funcionais como o teste de caminhada de seis minutos (TC6). Estes testes surgiram como forma complementar de avaliação dinâmica em uma série de situações na prática clínica. O TC6 tem sido utilizado em programas de reabilitação pulmonar, com o intuito de avaliar a capacidade física e monitorar a efetividade do tratamento estabelecido. O TC6 é simples, tem baixo custo operacional e reflete as atividades de vida diária dos pacientes com pneumopatias e cardiopatias crônicas. (49)

O TC6 é reproduzível em crianças, em adolescentes e em adultos (50-52) com FC, mostrando utilidade para avaliar a tolerância ao exercício, avaliar a percepção de esforço respiratório durante o exercício e avaliar pacientes em risco de dessaturação (53). Os fatores que podem interferir nos resultados destes estudos estão relacionados principalmente ao comprometimento nutricional e ao prejuízo da função pulmonar (54).

Ziegler *et al.* (54), em 2007, estudaram 41 pacientes adultos com FC, com média de idade de 23,7 anos. O objetivo do estudo foi determinar a capacidade submáxima de exercício através do TC6 em pacientes com FC. Os resultados apresentados foram que 73,2% dos pacientes com FC desta amostra não conseguiram atingir o limiar inferior da normalidade para o teste, sendo o teste útil para identificar os pacientes com dessaturação e limitação ao exercício.

O TC6 também é de extensa utilidade em outras doenças. Paciocco *et al.*, em 2001, estudaram 34 pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar primária, com média de idade de 44,3 anos. O objetivo do estudo foi verificar a associação entre a dessaturação e a distância percorrida durante o TC6 e a mortalidade em pacientes sintomáticos com hipertensão arterial pulmonar primária. A conclusão do estudo mostrou que através do grau de dessaturação e da distância percorrida o teste pode ser útil no auxílio da determinação dos pacientes que irão para lista de transplante. (55)

O TC6 é de fácil realização na prática clínica e tem suas etapas padronizadas de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society*. (49) O teste é realizado em um corredor de 30 metros, sendo o paciente orientado a realizar o maior número de voltas possível em seis minutos. Frases padronizadas são utilizadas durante a realização do teste: “Você está indo muito bem” ou “Continue assim”. A saturação periférica de oxigênio (SpO₂) é registrada no início e

imediatamente no final do TC6, através de um oxímetro de pulso. Os pacientes recebem orientações para interromper o teste caso apresentem efeitos adversos.

Os testes de esforço máximo foram desenvolvidos com o objetivo de submeter o paciente a um estresse físico programado e personalizado, com finalidade de avaliar a resposta clínica, hemodinâmica, eletrocardiográfica e metabólica ao esforço máximo no exercício. Inicialmente, os testes de esforço máximo incluíam apenas a avaliação em esteiras ergométricas ou em cicloergômetros. Com o avanço no conhecimento, houve a inclusão da análise dos gases expirados e da ventilação, surgindo na prática clínica o advento da ergoespirometria. Esta avaliação possibilita a detecção de arritmias e isquemia miocárdica induzidas pelo exercício, a identificação de distúrbios hemodinâmicos durante o esforço e a avaliação da capacidade funcional ao exercício. Tem aplicações diagnósticas e prognósticas nas doenças cardíacas e pulmonares, é útil na prescrição de exercícios e possibilita uma avaliação objetiva dos resultados de intervenções terapêuticas. Os principais parâmetros ventilatórios e metabólicos determinados pela ergoespirometria são: a ventilação pulmonar (V_E), o consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), a produção de dióxido de carbono (VCO_2), a razão das trocas gasosas (R) e o pulso ventilatório. (56;57) A vantagem principal dos testes de esforço máximo consiste em verificar de modo mais abrangente e acurado os sintomas limitantes do exercício e a real condição física de cada paciente. (56)

Entretanto, os testes de capacidade máxima são testes mais elaborados e dispendiosos. Além disso, pacientes com doença pulmonar avançada podem não tolerar um teste de esforço máximo. O TC6 é mais simples, mais barato e de fácil e rápida execução, além de ter boa correlação com os testes de esforço máximo. Por isso, tem sido mais utilizado na prática clínica. (49)

1.3 DIABETE MELITO RELACIONADO COM A FIBROSE CÍSTICA

Os pacientes com FC e insuficiência pancreática desenvolvem muito freqüentemente anormalidades na secreção de insulina que podem ser detectadas ainda na infância. O defeito básico que leva à DMRFC parece ter sua origem na precipitação de proteínas viscosas nos ductos pancreático-biliares, o que leva à

obstrução ductal com lesão e destruição do tecido pancreático. Este processo termina por reduzir o número de células beta com a conseqüente perda da capacidade de secreção de insulina. Ocorre defeito no tempo e na quantidade da insulina secretada. Com as alterações no tempo de transporte e na da quantidade total de insulina secretada, surge elevação das concentrações glicêmicas em jejum e após o teste oral de tolerância à glicose (TOTG). (19)

A maior prevalência de diabetes melito (DM) na FC é conhecida há muitos anos, porém sua significância clínica aumentou à medida que os pacientes com FC passaram a ter maior sobrevida. A prevalência de DM e de intolerância à glicose aumenta com a idade e se associa ao declínio acentuado do estado clínico e da função pulmonar nos anos precedentes ao diagnóstico da DM, levando a piora na sobrevida. A estimativa de vida atual para muitos dos pacientes com FC fica em torno de 30 a 40 anos. Nessa faixa etária, pode-se esperar uma chance maior que 50% para o desenvolvimento de DM. (43;58;59)

Trabalhos da década de 90 mostraram que a prevalência geral de pacientes com DMRFC foi de aproximadamente 4,9% na Europa e de 6,1% nos Estados Unidos. Embora a DMRFC seja incomum abaixo dos 10 anos de idade, a redução da secreção de insulina já pode ser encontrada em crianças de cinco anos e sua prevalência aumenta com a idade. Outros estudos mostraram uma prevalência de 24% nos pacientes com idade até 20 anos e de 76% nos pacientes com idade acima de 30 anos. (58) No Brasil, os dados quanto à prevalência de DMRFC são escassos. Kang *et al.* (60) estudaram 47 pacientes atendidos por um programa de adultos com FC (idade maior que 16 anos) e demonstraram que 31 (79,5%) pacientes tinham insuficiência pancreática e apenas 2 (5,2%) pacientes tinham DM diagnosticado por glicemia de jejum.

Os critérios para o diagnóstico de DM são baseados nas recomendações propostas pela Organização Mundial de Saúde. (19) O diagnóstico de DM é estabelecido na presença de sintomas compatível e achado de medida ocasional de glicemia maior que 200 mg/dL ou de apenas medida de glicemia de jejum maior que 126 mg/dL. Devido à grande variabilidade das medidas de momento para momento e à possível interferência de drogas e infecções, é indicado que o diagnóstico seja confirmado por duas medidas glicêmicas em jejum com concentrações maiores que 126 mg/dL. (61) O diagnóstico de intolerância à glicose requer a presença de glicemia de jejum menor que 126 mg/dL e glicemia após 2 horas do TOTG de 140

mg/dL a 200mg/dL. O diagnóstico de DM após TOTG requer a presença de glicemia de jejum menor que 126 mg/dL e glicemia após 2 horas do TOTG maior que 200 mg/dL.

Evidências recentes têm sugerido que o rastreamento periódico do DMRFC, através do TOTG ou curva glicêmica, associado à vigilância clínica, possibilitaria uma intervenção terapêutica mais precoce, permitindo, assim, prevenir as complicações a longo prazo da DMRFC. (62) As diretrizes publicadas em 2001 sugerem que o teste deve ser realizado anualmente a partir dos 12 anos de idade. O rastreamento periódico através do TOTG auxilia a detectar os pacientes que possam ter benefício com o tratamento pela insulina. (19)

O resultado do TOTG pode variar conforme o estado clínico na FC e, um teste alterado, pode até mesmo reverter a valores normais em um outro momento clínico. Situações clínicas de estresse como infecção e uso de corticosteróides sistêmicos interferem na tolerância à glicose e devem ser consideradas na interpretação do teste. (58;61)

O DMRFC raramente se complica com cetoacidose, mas esta complicação já foi descrita para esta situação clínica. Mais frequentemente, pode ocorrer hiperglicemia sintomática com poliúria e polidipsia. Dentre as complicações a longo prazo, podem-se identificar alterações microvasculares em 10% a 23% dos pacientes. A retinopatia diabética pode ser encontrada em 16% dos pacientes com cinco anos de DMRFC e em 23% dos pacientes com 10 anos da doença. Complicações macrovasculares não são comuns na DMRFC, talvez pelo fato destes pacientes apresentarem baixos níveis de colesterol. A DMRFC é diferente da DM tipo 1 e da DM tipo 2, e devido a esse fato, abordagens diferentes de tratamento são necessárias para prevenir os efeitos deletérios sobre a nutrição e função pulmonar. (19)

Pacientes com DMRFC têm pior função pulmonar e redução nas taxas de sobrevida em relação aos pacientes não diabéticos com mesma idade. Foi demonstrado que ocorre deterioração acentuada da função pulmonar e dos parâmetros nutricionais com a redução da tolerância à glicose nos quatro anos precedentes ao diagnóstico da DMRFC. Sendo a nutrição fortemente relacionada à função pulmonar na FC, a redução na secreção de insulina é considerada um fator de forte associação ao declínio clínico nesses pacientes. (19;59;63;64)

Milla *et al.*, em 2000, realizaram um estudo experimental e prospectivo com 152 pacientes com FC sem DM. Os pacientes foram acompanhados por um período de 4 anos com o objetivo de observar o papel da tolerância à glicose em complicações no curso da FC. Os pacientes foram classificados em tolerância à glicose normal (TGN), intolerância à glicose (IG) ou tolerância à glicose diminuída e DM pós TOTG. A média de idade dos pacientes foi de 17,7 anos, VEF₁ 89,32 % do previsto, CVF 109,57 % do previsto e índice de massa corporal (IMC) de 20,03 Kg/m². Como conclusão, o estudo demonstra que a deficiência na secreção de insulina e a intolerância à glicose associam-se à taxa de declínio da função pulmonar e ao conseqüente declínio do estado clínico. (43)

As evidências do manejo da DMRFC têm sido muito estudadas nos últimos anos. Isto é devido ao fato de que o controle dos níveis de glicose sérica pode reduzir a longo prazo as complicações da doença. As estratégias clínicas para controle do DM em pacientes com FC variam conforme a deficiência da insulina. Para os pacientes com intolerância à glicose sintomática, o manejo preconizado inclui orientação dietética, auto-monitoramento dos níveis de glicemia, uso de hipoglicemiantes orais e insulina suplementar se necessário. Para os pacientes com DMRFC, as recomendações compreendem orientação dietética, auto-monitoramento dos níveis de glicemia e uso de insulina. (61)

A orientação dietética é importante na intolerância à glicose e no DM em pacientes com FC. Entretanto, a dieta na FC difere dos casos de diabetes convencional. Na FC, o estado nutricional se associa de forma independente com o prognóstico da doença, de forma que os esforços para manter a adequada nutrição é uma prioridade dentro do manejo da doença. Como, em geral, o paciente pediátrico com FC apresenta um ganho ponderal precário, enquanto o paciente adulto apresenta tendência à redução do peso adquirido, o balanço ideal de energia na FC passa a ser de 100% a 200% das recomendações nutricionais (*recommended daily allowance* - RDA), em contraste com a RDA de 100% ou menos que é preconizada para os pacientes diabéticos sem FC. Assim, para atingir a meta ideal da RDA, os lanches e as refeições freqüentes devem ser incentivados, enquanto a dosagem de insulina é ajustada para manter o adequado controle glicêmico, (61)

1.4 A PERTINÊNCIA DO ESTUDO

Com o aumento da longevidade dos pacientes com FC, algumas doenças têm se tornado mais freqüentes, como é o caso da DMRFC. (58) Estudos prévios demonstraram que a presença de DMRFC está associada a menor sobrevida e maior mortalidade. (65) Também, foi demonstrado que o grau de intolerância à glicose é um forte determinante da função pulmonar futura. (43)

A FC não só é uma doença de expressão fenotípica muito variada, como também a prevalência das mutações é diferente em determinadas populações. (6;15;36) O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) constitui-se em um centro de referência para FC em nosso meio. Atende aproximadamente 220 pacientes, sendo que 65 deles estão em acompanhamento pelo programa de adultos (idade maior que 16 anos). Como demonstrado em estudo prévio (66), a Equipe de Adultos do HCPA compreende um conjunto de pacientes com particularidades próprias decorrentes do fator sobrevivência e do fator diagnóstico tardio (casos atípicos). Somente uma avaliação prospectiva sistemática poderia estimar o real impacto prognóstico da intolerância à glicose em desfechos clínicos, funcionais pulmonares e na capacidade de exercício dos pacientes com FC nesse grupo de pacientes. Além disso, as relações entre capacidade de exercício e anormalidades do metabolismo da glicose têm sido pouco estudadas na FC.

Assim, o presente estudo busca verificar a relação existente entre o nível glicêmico e aspectos clínicos, parâmetros de função pulmonar e capacidade submáxima ao exercício em pacientes com FC com idade igual ou superior a doze anos acompanhados pela Equipe de Pediatria e pela Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do HCPA. As informações oriundas deste estudo poderiam ser úteis para o manejo clínico destes pacientes. E, além da análise transversal dos dados, esta fase do estudo poderia servir como base para uma futura coorte que investigasse de forma mais efetiva o prognóstico das anormalidades do metabolismo da glicose nesta população.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Verificar a relação existente entre o nível glicêmico e aspectos clínicos, parâmetros de função pulmonar e capacidade submáxima ao exercício em pacientes com FC com idade igual ou superior a doze anos, acompanhados pela Equipe de Pediatria e pela Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do HCPA.

2.2 ESPECÍFICOS

- Estabelecer associações entre o nível glicêmico e características clínicas (escore clínico de Shwachman-Kulczycki e parâmetros nutricionais).
- Avaliar associações entre o nível glicêmico e parâmetros espirométricos.
- Estudar associações entre a tolerância à glicose e força muscular respiratória (pressões respiratórias estáticas máximas).
- Verificar associações entre o nível glicêmico e à colonização bacteriana (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*).
- Avaliar a capacidade submáxima de exercício nesses pacientes através do TC6.
- Classificar os pacientes com FC acompanhados no HCPA em três grupos, de acordo com o nível glicêmico: TGN, pré-diabéticos ou IG, DM pós-TOTG e DM pós-glicemia de jejum.

3. METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

O estudo realizado foi transversal e prospectivo, com o objetivo de verificar a relação entre o nível glicêmico, aspectos clínicos, parâmetros de função pulmonar e capacidade submáxima ao exercício em pacientes com FC atendidos no HCPA.

3.2 POPULAÇÃO

A população do estudo constituiu-se de pacientes com diagnóstico de FC, com idade igual ou maior que doze anos, acompanhados pela Equipe de Pediatria e de Adolescentes e Adultos do Hospital HCPA.

3.3 ÉTICA

Os pacientes foram incluídos no estudo somente após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A e B). Foram utilizados dois termos de consentimento, um para adultos (pacientes acima de 18 anos) e outro para os pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos). Para os pacientes pediátricos foi necessária a autorização do responsável e consentimento da criança.

A pesquisa foi aprovada pela Comissão Científica e de Ética do HCPA, registro número 06060.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de FC de acordo com critérios de consenso (30), com idade igual ou superior a doze anos e que estivessem em acompanhamento pela Equipe de Pneumologia Pediátrica e Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do HCPA, devendo estar em fase de estabilidade clínica da doença há pelo menos quatro semanas.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que não aceitaram participar ou assinar o consentimento pós-informação, as pacientes gestantes, os pacientes cuja gravidade clínica não permitiu a execução dos testes diagnósticos e os pacientes que apresentassem doenças cardíacas, ortopédicas ou traumatológicas.

3.6 MEDIDAS E INSTRUMENTOS

O diagnóstico de FC foi estabelecido na presença de uma ou mais características fenotípicas, na história de FC em um irmão ou no teste de triagem neonatal positivo, mais a evidência laboratorial de anormalidade na produção da proteína CFTR, documentada por concentrações elevadas de cloro no suor (teste do suor), ou evidências de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR (genotipagem).

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à avaliação clínica de rotina em nível ambulatorial e tiveram seus dados registrados pelos pesquisadores em uma ficha de avaliação (Anexo C). Os registros foram realizados fora do período de exacerbação da doença, com pelo menos quatro semanas de estabilidade clínica.

A estabilidade clínica da doença era definida pela ausência de achado clínico novo na avaliação ambulatorial, pela ausência de modificações no tratamento

de manutenção e pela ausência de internações nas quatro semanas precedentes à consulta. A avaliação da estabilidade clínica da doença era realizada pelo médico assistente no ambulatório.

A avaliação clínica, a espirometria, o TC6 e o TOTG deveriam ter concomitância temporal de uma semana em sua realização.

3.6.1 Escore Clínico

O escore de avaliação clínica utilizado foi o de Shwachman-Kulczycki. (11) Este sistema de avaliação clínica considera quatro diferentes características (atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos do tórax), sendo cada uma delas pontuadas em uma escala de 5 a 25 pontos (melhor desempenho, maior pontuação), sendo que um escore final de 100 pontos representaria o paciente em ótima condição clínica. Em cada caso do estudo, o escore foi pontuado pelo médico assistente no ambulatório.

3.6.2 Função Pulmonar

A espirometria foi realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA com o paciente em posição sentado, utilizando o equipamento *Jaeger – v 4.31a* (Jaeger, Wuerzburg, Alemanha) usando-se os critérios de aceitabilidade técnica das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia 2002. (40) Foram realizadas três sucessivas curvas expiratórias forçadas, sendo registrada a com valor maior. Foram medidos o VEF₁, a CVF e a relação VEF₁/CVF. Os valores foram expressos em litros e em percentagem do previsto para sexo, idade e altura.

A força dos músculos respiratórios foi avaliada através de um manovacuômetro digital (Microhard –MVD 300, versão 1.0, Porto Alegre, Brasil), obtendo-se a medida da pressão máxima ao nível da boca no esforço máximo inspiratório (PI_{máx}) e expiratório (PE_{máx}). A manobra foi realizada com o paciente

em repouso e na posição sentada, com a utilização de clipe nasal para evitar o escape de ar. A PImáx foi realizada ao nível do volume residual e a PEmáx ao nível da CPT. Foi escolhido o valor mais alto e com duração de pelo menos 1 segundo dentre cinco manobras realizadas de acordo com as orientações das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar (40). Os resultados foram expressos em percentagem do previsto de acordo com as equações de Neder *et al* (67) para pacientes adultos e de Wilson *et al*. (68) para pacientes pediátricos.

3.6.3 Teste de Capacidade Submáxima ao Exercício

O teste de capacidade submáxima de exercício realizado foi o TC6, executado de acordo com as diretrizes publicadas pela *American Thoracic Society*.(49) O TC6 foi realizado no HCPA em uma superfície retilínea com distância de trinta metros, demarcada a cada três metros. O trajeto foi delimitado com cones e com uma faixa colorida para contenção no início e ao final dos trinta metros. O paciente foi instruído previamente para o teste a utilizar roupas e calçados apropriados para caminhada.

Inicialmente, o paciente deveria realizar um período de repouso por aproximadamente dez minutos, com posterior avaliação de parâmetros basais como frequência cardíaca, frequência respiratória, SpO₂, pressão arterial, escore de dispnéia e escore de fadiga em membros inferiores pela escala de Borg modificada (69). A seguir, os pacientes recebiam uma orientação padronizada do teste. Os testes foram realizados sem estímulos verbais de encorajamento. O paciente deveria realizar o maior número de voltas possíveis em um período de seis minutos, mantendo o seu ritmo normal de caminhada. O paciente foi orientado também a interromper o teste a qualquer momento caso julgasse necessário. A cada minuto de caminhada era comunicado ao paciente, através de frases padronizadas e sem entonação, quanto tempo restava para o término do teste. Ao término deste, era solicitado que o paciente parasse onde estivesse para que o examinador calculasse a distância percorrida na última volta e obtivesse os dados finais do teste.

3.6.4 Avaliação Nutricional

A avaliação nutricional incluiu aferição de parâmetros antropométricos como peso, altura e IMC (70;71). O peso foi verificado através de uma balança eletrônica da marca Filizola. Os pacientes foram pesados vestidos com roupas leves e sem sapatos. A altura foi medida com o antropômetro da balança digital. Os pacientes eram orientados a retirar sapatos ou chapéu e permanecer de pé sobre a plataforma, com os calcanhares juntos e o corpo mais reto possível. Os calcanhares, glúteos, ombros e cabeça ficavam em contato com a parte de superfície vertical do antropômetro. O IMC foi obtido pela aplicação da fórmula que constitui na divisão do valor do peso (em Kg) pelo quadrado da altura (em metros).

Nos pacientes adultos, foi considerado como IMC normal os valores $> 20 \text{ Kg/m}^2$, risco nutricional entre $18,5$ e 20 Kg/m^2 e desnutrição, os valores $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$. Nos pacientes pediátricos o IMC foi considerado normal quando o percentil encontrava-se > 25 , risco nutricional entre 10 e 25 e desnutrição < 10 . (72)

3.6.5 Avaliação da Presença de Insuficiência Pancreática

A identificação de insuficiência pancreática foi feita pela história clínica: relato de desnutrição, esteatorréia e resposta clínica adequada ao uso de enzimas pancreáticas.

3.6.6 Bacteriologia do Escarro

Foram registradas as bactérias identificadas nos exames bacteriológicos de escarro realizados no Laboratório HCPA nos últimos 12 meses. Os exames bacteriológicos do escarro foram realizados no Serviço de Microbiologia do HCPA. A rotina ambulatorial de avaliação bacteriológica do escarro envolve a coleta de uma amostra a cada consulta (em geral, a cada 60 dias) ou em cada internação hospitalar. A realização do exame bacteriológico do escarro seguiu a rotina descrita

a seguir. O escarro foi semeado em seis tipos de ágar: Brucela, Azida Sangue, Chocolate, MacConkey, seletivo para *B. cepacia* e seletivo para *P. aeruginosa*. Após 24 horas na estufa, foi feita uma triagem para averiguar se houve crescimento de colônias nos ágar. Geralmente, o crescimento ideal das colônias ocorre com uma incubação de 48h para os ágar Brucela, Azida Sangue e Chocolate e incubação de 72h para os ágar MacConkey, seletivo para *B. cepacia* e seletivo para *P. aeruginosa*. Para a identificação das bactérias gram-positivas, as colônias são semeadas em caldos de cultura por 4 a 5 horas. Após, é feito um antibiograma em meio sólido. Para bactérias gram-negativas, é feita uma série bioquímica e um antibiograma. Bactérias não-fermentadoras podem não ser identificadas na série bioquímica. Para estes casos, é realizada uma semi-automação em aparelho específico (Mini-API). O último recurso para descartar *B. cepacia* e *P. aeruginosa* é a reação em cadeia da polimerase (PCR) feito na biologia molecular. Foram considerados infectados com *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* os pacientes com pelo menos duas amostras de escarro positivas para essa bactéria no último ano de avaliação.

3.6.7 Teste Oral de Tolerância à Glicose

Os pacientes incluídos no estudo foram submetidos ao TOTG (exceto os pacientes com DM confirmado por glicemia de jejum), coletado na Zona 14 do HCPA e realizado no laboratório de bioquímica desse Hospital.

Os pacientes foram submetidos a um período de jejum previamente ao exame de no mínimo 8 horas. No início do exame, foi coletada uma amostra de sangue para determinar a glicemia em jejum. A seguir, os pacientes adultos deveriam ingerir 75g de glicose por Kg em tempo máximo de cinco minutos. Os adolescentes ou adultos com peso até 43 Kg ingeriram 1,75g de glicose por Kg (máximo de 75g). Após 120 minutos da ingestão de glicose, foi coletada nova amostra de sangue para nova glicemia.

As dosagens glicêmicas são realizadas manualmente através do Analisador Roche/Hitachi 917 e MODULAR (ACN 525). O método utilizado é o método de GOD-PAP modificado que se baseia no trabalho de Trinder publicado em 1969. (73)

O diagnóstico de DM pela glicemia de jejum foi confirmado por duas medidas glicêmicas em jejum com concentrações maiores que 126 mg/dL. O diagnóstico de intolerância à glicose foi feito pela presença de glicemia de jejum menor que 126 mg/dL e glicemia após 2 horas do TOTG de 140 mg/dL a 200 mg/dL. O diagnóstico de DM após TOTG foi feito pela presença de glicemia de jejum menor que 126 mg/dL e glicemia após 2 horas do TOTG maior que 200 mg/dL. Foi considerada ausência de intolerância à glicose aqueles pacientes com glicemia de jejum menor que 126 mg/dL e glicemia após 2 horas do TOTG menor que 140 mg/dL

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados em uma base de dados no programa Microsoft® Microsoft® Excel 2000, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 13.0 e pelo programa NCSS, versão 2000.

Foi realizada uma análise descritiva para as variáveis em estudo geral e em cada grupo considerado. Os dados quantitativos foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou como mediana (desvio interquartilico – DI). Os dados qualitativos são expressos em n (% de todos os casos).

Foi realizado um teste de correlação linear (Pearson ou Spearman, conforme fosse distribuição normal ou não) para verificar a associação entre glicemia pós-TOTG e demais variáveis quantitativas do estudo.

Para fins de análise estatística, os pacientes foram classificados em três grupos: TGN, definido por glicemia de jejum menor que 126 mg/dL e glicemia após 2 horas do TOTG menor que 140 mg/dL; IG, definido por glicemia de jejum menor que 126 mg/dL e glicemia após 2 horas do TOTG de 140 mg/dL a 200 mg/dL; e DM em jejum ou pós TOTG (DM), definido por duas medidas glicêmicas em jejum com concentrações maiores que 126 mg/dL ou por presença de glicemia de jejum menor que 126 mg/dL e glicemia após 2 horas do TOTG maior que 200 mg/dL.

A análise dos dados quantitativos com distribuição normal entre os três grupos de classificação da tolerância à glicose foi realizada pela análise de variância para um fator, utilizando o teste *post-hoc* de Tukey para comparações múltiplas. A

análise dos dados quantitativos sem distribuição normal entre os três grupos foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis, utilizando o teste *post-hoc* Z para Kruskal-Wallis para comparações múltiplas. Os dados qualitativos foram analisados através do teste do qui-quadrado, utilizando, quando necessário, correção de Yates ou teste exato de Fisher. Foram utilizados os resíduos padronizados ajustados para localizar as diferenças entre os grupos.

Todos os testes estatísticos utilizados foram bicaudais. Foi estabelecido um nível de significância de 5%.

O tamanho amostral foi calculado utilizando as correlações entre níveis glicêmicos 2 horas após TOTG e VEF₁. Um adequado tamanho amostral para este estudo foi estimado em 62 pacientes, considerando $\alpha = 0,05$, $1-\beta = 0,80$ e coeficiente de correlação esperado (magnitude do efeito) = 0,35. (74)

4. REFERÊNCIAS

- (1) Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels--basic science and clinical disease. *N Engl J Med.* 1997;336:1575-86.
- (2) Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003;361:681-89.
- (3) Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245:1066-73.
- (4) Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352:1992-2001.
- (5) Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med.* 2007;28:279-88.
- (6) Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. [Controversies in cystic fibrosis--from pediatrician to specialist]. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78 Suppl 2:S171-S186.
- (7) Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. *Physiol Rev.* 1999;79:S3-S22.
- (8) Andersen D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child.* 2007;56:344.
- (9) Di Sant'Agnese PA, DARLING RC, PERERA GA, SHEA E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics.* 1953;12:549-63.
- (10) GIBSON LE, COOKE RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23:545-49.
- (11) SHWACHMAN H, KULCZYCKI LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child.* 1958;96:6-15.
- (12) Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:194-222.
- (13) Reis FJC, Damasceno N. Fibrose Cística. *Jornal de Pediatria.* 1998;74:76-94.
- (14) Santos GPC, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosβrio NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *Jornal de Pediatria.* 2005;81:240-244.

- (15) Marostica PJC, Santos JA, Souza OWAS. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. *Revista da AMRIGS*. 1995;39:205-7.
- (16) Stutts, M. J. and Boucher, R. C. Cystic Fibrosis in Adults. Yankaskas, J. R. and Knowles, M. R. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 3-25. 1999.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (17) Choo-Kang LR, Zeitlin PL. Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis transmembrane conductance regulator defects and opportunities for therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6:521-29.
- (18) Morrissey BM. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2007;28:289-96.
- (19) Bush, A., Alton, E. W. F. W., Davies, J. C., Griesenbach, U., and Jaffe, A. Cystic Fibrosis in the 21st Century. 1(34). 2006. Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (20) Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007;28:319-30.
- (21) Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007;28:331-46.
- (22) Sturgess J, Imrie J. Quantitative evaluation of the development of tracheal submucosal glands in infants with cystic fibrosis and control infants. *Am J Pathol*. 1982;106:303-11.
- (23) Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:356-66.
- (24) Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1992;12:158-61.
- (25) Isles A, Maclusky I, Corey M, Gold R, Prober C, Fleming P et al. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J Pediatr*. 1984;104:206-10.
- (26) Morrissey BM, Harper RW. Bronchiectasis: sex and gender considerations. *Clin Chest Med*. 2004;25:361-72.
- (27) Schidlow DV, Taussig LM, Knowles MR. Cystic Fibrosis Foundation consensus conference report on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1993;15:187-98.
- (28) Yankaskas, J. R., Egan, T. M., and Mauro, MA. Cystic Fibrosis in Adults. Yankaskas, J. R. and Knowles, M. R. Lippincott - Raven Publishers, 175-191. 1999. Ref Type: Serial (Book,Monograph)

- (29) Andrade EF, Fonseca DLO, Abreu e Silva F, Menna-Barreto SS. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J Pneumol.* 2001;27:130-136.
- (30) Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132:589-95.
- (31) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest.* 2004;125:1S-39S.
- (32) Santos CIS, Ribeiro JD, Ribeiro AF. Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: Estado da arte. *Jornal de Pneumologia.* 2005;30:286-98.
- (33) Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther.* 1999;21:1343-56.
- (34) Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol.* 1974;2:101-5.
- (35) Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics.* 1979;63:24-29.
- (36) Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:918-51.
- (37) Robinson TE. Imaging of the chest in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28:405-21.
- (38) Nathanson I, Conboy K, Murphy S, Afshani E, Kuhn JP. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatr Pulmonol.* 1991;11:81-86.
- (39) Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology.* 1991;179:783-88.
- (40) Diretrizes para testes de função pulmonar. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Jornal de Pneumologia* 28(3). 2002.
Ref Type: Generic
- (41) Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005;4:7-26.
- (42) Quinton HB, O'Connor GT. Current issues in quality improvement in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28:459-72.

- (43) Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:891-95.
- (44) Lands, L. C. and Coates, A. L. Cystic Fibrosis in Adults. Yankaskas, J. R. and Knowles, M. R. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 365-382. 1999.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- (45) Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond).* 1992;83:391-97.
- (46) Coates AL, Boyce P, Muller D, Mearns M, Godfrey S. The role of nutritional status, airway obstruction, hypoxia, and abnormalities in serum lipid composition in limiting exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand.* 1980;69:353-58.
- (47) Marcotte JE, Canny GJ, Grisdale R, Desmond K, Corey M, Zinman R et al. Effects of nutritional status on exercise performance in advanced cystic fibrosis. *Chest.* 1986;90:375-79.
- (48) Marcotte JE, Grisdale RK, Levison H, Coates AL, Canny GJ. Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1986;2:274-81.
- (49) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-17.
- (50) Cunha MT, Rozov T, de Oliveira RC, Jardim JR. Six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:618-22.
- (51) Guillén MAJ, Posadas AS, Asensi JRV, Moreno RMG, Rodríguez MAN, González AS. Reproductibilidad del test de la marcha (walking test) en pacientes afectos de fibrosis quística. *Anales Españoles de Pediatría.* 1999;51:475-78.
- (52) Gulmans VA, van Veldhoven NH, de MK, Helders PJ. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22:85-89.
- (53) Chetta A, Pisi G, Zanini A, Foresi A, Grzincich GL, Aiello M et al. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med.* 2001;95:986-91.
- (54) Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin PT. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33:263-69.
- (55) Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2001;17:647-52.

- (56) [II Guidelines on Ergometric Tests of the Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78 Suppl 2:1-17.
- (57) Serra S. [Ergospirometry]. *Arq Bras Cardiol.* 1997;68:301-4.
- (58) Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ.* 1995;311:655-59.
- (59) Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr.* 2001;90:860-867.
- (60) Kang SH, Piovesan DM, Hoffmann CF, Franciscatto E, Millan T, Lacerda C, Veronezi J, Coelho T, Baglio P, Xavier R, and Dalcin PTR. Características dos Pacientes Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista da AMRIGS* 48, 162-170. 2004.
Ref Type: Generic
- (61) Robbins, M. K. and Ontjes, D. A. Cystic Fibrosis in Adults. Yankaskas, J. R. and Knowles, M. R. Lippincott-Raven Publishers - Philadelphia, 383-418. 1999.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- (62) Rosenecker J, Eichler I, Barmeier H, von der HH. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:351-55.
- (63) Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2004;3:209-22.
- (64) Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y, Jeanneret A et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *J Cyst Fibros.* 2007;6:376-83.
- (65) Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1988;112:373-77.
- (66) Rovedder PM, Ziegler B, Pasin LR, Rampon G, Pinotti AF, de Tarso Roth DP et al. Doppler echocardiogram, oxygen saturation and submaximum capacity of exercise in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007;6:277-83.
- (67) Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719-27.
- (68) Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax.* 1984;39:535-38.
- (69) Borg GAV. Psycho-physical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14:377-81.

- (70) Yankaska LR MBSBSRRD. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125:1-29.
- (71) OMS. *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry*, Geneva:OMS. Technical Report Series. 1995;854.
- (72) Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:246-59.
- (73) Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidative with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem*. 1969;6:24-27.
- (74) Hulley S.B., Cummings S.R., Browner W.S., Grady D., Hearst N., and Newman T. *Designing clinical research: an epidemiological approach*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2001. Ref Type: Serial (Book, Monograph)

5. ARTIGO EM INGLÊS

5.1 TITLE

Glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: clinical status, pulmonary function and exercise capacity.

5.2 AUTHORS

Bruna Ziegler¹, Claudine Lacerda Oliveira², Paula Maria Eidt Rovedder³, Fernando Abreu e Silva⁴, Paulo de Tarso Roth Dalcin⁵

5.3 AUTHOR'S MAIL ADDRESS, PHONE AND E-MAIL

Bruna Ziegler
St. Ramiro Barcelos 1690/202, bairro Rio Branco
Porto Alegre, RS
Brazil
Zip code: 90.035-002
Phone: +55 51 33351286
E-mail: brunaziegler@yahoo.com.br

¹ Physiotherapist; Postgraduate Student, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

² Nutritionist, Serviço de Nutrição, HCPA.

³ Physiotherapist, MaSci, Postgraduate Student, UFRGS; Associate Professor, Faculdade de Fisioterapia, Centro Universitário Metodista IPA.

⁴ M.D., PhD; Associate Professor, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pediatria, HCPA.

⁵ M.D., PhD; Associate Professor, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA.

Abbreviation index:

6MWT - six minute walk test
BMI – body mass index
CF – cystic fibrosis
CFRDM – cystic fibrosis related diabetes mellitus
DM – diabetes mellitus
FEV₁ - forced expiratory volume in one second
FVC – forced vital capacity
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IGT - impaired glucose tolerance
MEP - maximal expiratory pressures
MIP - maximal inspiratory pressures
MRSA – metilicina resistant *Staphylococcus aureus*
MSSA - metilicina sensitive *Staphylococcus aureus*
NGT - normal glucose tolerance
OGTT - oral glucose tolerance test
S-K – Shwachman-Kulczycki score
SpO₂ - peripheral oxygen saturation
UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

ABSTRACT

Objectives: To determine the relationship between glycemic level and clinical status (Shwachman-Kulczycki score), lung function tests and a six minute walk test (6MWT) in patients with cystic fibrosis (CF).

Methods: This was a prospective cross-sectional study in patients with CF (12 years and older) with clinical stability, attending a Pediatric and Adult CF Program. The patients were submitted to a clinical evaluation, a nutritional evaluation, an oral glucose tolerance test (OGTT), pulmonary function tests and a 6MWT. Patients were classified as having normal glucose tolerance (NGT), impaired glucose tolerance (IGT) or CF-related diabetes mellitus (CFRDM).

Results: The study included 73 patients (35 female and 38 male) with a mean age of 20.4 ± 7.1 years. There were 52 patients with normal glucose tolerance (NGT), 11

with impaired glucose tolerance (IGT) and 10 with cystic fibrosis related diabetes (CFRD). There was a significant association between glucose tolerance classification and S-K clinical score ($p = 0.018$), pancreatic insufficiency ($p = 0.030$), bacterial infection with *Staphylococcus aureus* ($p = 0.004$), peripheral oxygen saturation (SpO_2) at rest ($p = 0.012$), SpO_2 at the end of the 6MWT ($p = 0.018$) and with difference between SpO_2 at rest and in the end of the 6MWT (ΔSpO_2) ($p = 0.048$). There was no significant association between glycemic level and age ($p = 0.431$), gender ($p = 0.144$), body mass index ($p = 0.665$), nutritional classification ($p = 0.155$), *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0.149$) and *Burkholderia cepacia* ($p = 0.176$) infection, walked distance in the 6MWT ($p = 0.698$), forced expiratory volume in one second (FEV_1) % predicted ($p = 0.158$), forced vital capacity (FVC) % predicted ($p = 0.490$), maximal inspiratory pressures (MIP) % predicted ($p = 0.630$) and maximal expiratory pressures (MEP) % predicted ($p = 0.155$). Correlation analysis showed that glycemic level was significantly correlated with SpO_2 at rest ($r = -0.26$; $p = 0.031$), FEV_1 % predicted ($r = -0.27$; $p = 0.026$), FEV_1/FVC % predicted ($r = -0.33$; $p = 0.007$) and S-K clinical score ($r = -0.34$; $p = 0.005$) and had no significant correlation with MIP % predicted ($r = -0.15$; $p = 0.234$), MEP % predicted ($r = -0.08$; $p = 0.531$), FVC % predicted ($r = -0.17$; $p = 0.172$), walked distance in the 6MWT ($r = -0.06$; $p = 0.615$), SpO_2 at end of the 6MWT ($r = -0.21$; $p = 0.084$) and desaturation in the 6MWT ($r = 0.15$; $p = 0.213$)

Conclusion: This study demonstrated that the degree of glucose intolerance was correlated with poor clinical score and poor lung function in patients with CF. The glucose intolerance was not correlated with the distance walked in the 6MWT, but patients with IGT had greater desaturation during the exercise. Also, the glucose intolerance was strongly associated with pancreatic insufficiency.

Key words: cystic fibrosis, oral glucose tolerance tests, clinical score, pulmonary function tests, six-minute walk test.

INTRODUCTION

Abnormal glucose tolerance is a frequent co-morbidity in cystic fibrosis (CF) patients, and is associated with a worst prognosis. (1) The intolerance preceding diabetes may have a direct effect on respiratory function, nutritional and clinical status. (2) The prevalence of glucose intolerance in CF patients has risen in the last

decades because of increased longevity. (3) Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) is a complication associated with increased morbidity and mortality. (4)

Survival in CF has improved significantly in the last 30 years, with the therapeutic advances and delaying of progressive decline in pulmonary function. (5) The prevalence of CFRD increases with age - the age-dependent incidence rate being of 5% per year; at 30 year 50% of patients are diabetic. (6) Diabetes is primarily caused by pancreatic damage, which reduces insulin secretion, but glucose tolerance is also changed by factors that alter insulin resistance, such as chronic and progressive illness and infection. (2;7)

Several studies have reported a decline in nutritional and pulmonary status 2 to 4 years before the diagnosis of CFRD. (6;8) The exercise performance in CF is affected by many factors, such as clinical and nutritional status, decrease in pulmonary function and dynamic hyperinflation. (9) However, the impact of glucose intolerance in the exercise capacity was not verified at the time of the research.

The six-minute walk test (6MWT) is a submaximal exercise test that can be performed by a patient not tolerating maximal exercise tests. The test is very simple - it requires inexpensive equipment, and is reproducible. In addition, it is considered safe because patients are self-limited during exercise. The ability to walk a certain distance reflects the quality of life and the capacity to undertake day-to-day activities. (10)

Moreover, there is a great variability in CF phenotype that would be explained by difference in gene mutations. (11) It is possible that the large heterogeneity of the older CF population around the world may determine differences in prevalence of glucose intolerance and in its relationship with clinical status and pulmonary function. These genetic and geographic differences in CF population justify this prevalence and transversal work. In addition, the association of glucose tolerance abnormalities and their effects on exercise capacity was not discussed by previous studies. (1-3;6;12-15)

The objective of this study was to verify the relationship between glycemic level and clinical status (Shwachman-Kulczycki score (S-K)) (16), lung function tests and the 6MWT in patients with CF.

MATERIAL AND METHODS

Study Design

This was a single-center, prospective cross-sectional study in which all patients attending the Pediatric and Adult CF Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), who volunteered for the study, were sequentially included. Each CF patient had a comprehensive evaluation of their health status with the assessment of clinical stability by a physician of the research team. In the same week nutritional evaluation, oral glucose tolerance test (OGTT), pulmonary function test, and 6MWT were performed in all patients. The protocol was approved by the HCPA Ethics Committee and an informed consent was obtained from each patient.

Population

Patients were recruited from the Pediatric and Adult CF Program at HCPA. The HCPA is a general, tertiary care, university-affiliated hospital with 750 beds and is a reference center for CF in southern Brazil with approximately 220 CF patients.

The study included CF patients of 12 years and older. The diagnosis should be confirmed according to consensus criteria.⁽¹⁷⁾ All patients should be in clinically stable condition defined as no current change (in the last 30 days) in medication, with at least 30 days since completion of last intravenous or oral antibiotics for pulmonary exacerbation. Patients were excluded if they refused to participate, if they were in pregnant condition, if they had a cardiac, orthopedic or traumatological disease, or if they did not have clinical conditions to collaborate with the diagnosis tests.

We recruited 73 patients with CF classified in 3 groups: 52 patients with normal glucose tolerance (NGT), 11 patients with impaired glucose tolerance (IGT), and 10 patients with fasting diabetes previously diagnosed or with diabetes post-OGTT (DRFC).

Oral Glucose Tolerance Test

All patients underwent a 2-hour OGTT except those who had a confirmed previous diagnosis of fasting CFRD. After an overnight fast, subjects ingested a glucose solution in less than 5 minutes: 1,75g/Kg of body weight with a maximum of 75g according to the guidelines of the American Diabetes Association.⁽¹⁸⁾ Blood samples were taken at 0 and 120 minutes to measure the plasma glucose

concentration. All new cases of CFRD were confirmed by a second OGTT within 2 months.

The patients were classified according to glycemic level in: NGT (2-h plasma glucose < 140 mg/dL), IGT (2-h plasma glucose between 140 – 200 mg/dL) and CFRD (2-h plasma glucose > 200 mg/dL or two fasting plasma glucose > 126 mg/dL).

Six-Minute Walk Test

The functional capacity of subjects was quantitatively measured by performing the 6MWT according to the guidelines of American Thoracic Society.(10) The distance the patient was able to walk in 6 min was determined using a 30 meter long corridor, following a standardized protocol. The patients were instructed to walk as far as possible for 6 minutes under the supervision of a physiotherapist. The physiotherapist encouraged subjects with the standardized statements: “you are doing well” or “keep up the good work,” but were asked not to use other phrases. The total distance walked was registered and the initial and the final SpO₂ were recorded by pulse oximetry (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton; USA).

Clinical Score

The clinical score was performed by the physician of the CF team at outpatient setting, using the Shwachman-Kulczycki scoring system (S-K).(16)

Nutritional Evaluation

Nutritional status was assessed as body mass index (BMI) and BMI percentile. BMI was calculated from the ratio weight (kg)/height²(m²). Patients younger than 18 years of age had their BMI percentile calculated.(19;20) The patients have were classified according to the nutritional status in 3 groups: normal nutrition – BMI ≥ 20 kg/m² (patients 18 years or older) or BMI percentile > 25 (patients < 18 years old); nutritional risk – BMI between 18.5 and 20 Kg/m² (patients 18 years or older) or BMI percentile between 10 – 25 (patients over 18 years); and nutritional depletion - BMI < 18.5 kg/m² (patients 18 years or older) or BMI percentile < 10 (patients < 18 years old). (19;20)

Pulmonary Function Tests

Pulmonary function tests were measured with a computerized spirometer (Jaeger – v 4.31; Wuerzburg; Germany). The forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV₁) and FEV₁/FVC were measured three times, and the best trial was reported. All parameters were expressed as percent predicted for age, stature, and gender.(21)

Maximal Static Respiratory Pressures

Maximal respiratory pressures were used as indexes of respiratory muscle strength. Pressure measurements were made in the seated position by the digital manometer model MVD -300/+300, version 1.0 (Microhard, Porto Alegre, Brazil). All subjects wore nose clips and pressed their lips tightly against the mouthpiece during the pressure measurements to prevent air leakage.

The maximal inspiratory pressure (MIP) was measured at residual volume, and the maximal expiratory pressure (MEP) was measured at the total lung capacity. The pressures measured were maintained for at least 1 s. Five repeated determinations were made with suitable rest pause until a plateau value had been reached and no further learning effect was seen. Once the operator was satisfied, the maximum values of two maneuvers that varied by less than 10% were recorded.

MIP and MEP were expressed in cm H₂O and as percent of predicted. We obtained our predicted values from Wilson *et al.*(22) for children and adolescents and from Neder *et al.*(23) for adults.

Bacteriological Status

Bacterial isolates cultured from sputum of the CF patients were reviewed in the Microbiological Service of HCPA. The identification of the following pathogens was registered: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. The pathogens had to be isolated from routine sputum samples by the laboratory in our center for a minimum of 12 months, on at least two occasions

Statistical Analysis

Data are expressed as number of cases (proportion), mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range). Correlations were determined using Pearson linear correlation or Spearman's rank correlation. Categorical comparisons

were performed by a chi-square test with adjusted standardized residuals. One-way analysis of variance or Kruskal-Wallis test were used for comparison between groups for continuous variables. Tukey test was used as post-hoc test for variables with normal distribution. Kruskal-Wallis Z test was used as post-hoc test for variables without normal distribution. Data analysis was carried out using the SPSS software package, version 13.0, and NCSS statistical software, version 2000. The statistical significance level was set at $p < 0.05$. All probabilities reported were two-tailed.

We calculated the sample size using correlation for 2-hour OGTT and FEV₁. An adequate sample size in the present study was found to be at least 62 subjects at $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 80\%$ and expected correlation coefficient (effect size) = 0.35.

RESULTS

Seventy-three patients attending to the Adult and Pediatric CF Program at HCPA were included in the study. Five patients were excluded from the study because they failed to complete all exams required by the study protocol. The mean age of our patients was 20.4 ± 7.1 years (range from 12 to 49 years). There were 35 female and 38 male patients. There were 52 patients with NGT, 11 with IGT and 10 with CFRD. There were 70 caucasian patients and 3 non-caucasian patients. The mean BMI was 19.9 ± 2.4 Kg/m² (range from 14.8 to 26.1 Kg/m²). Fourteen patients had pancreatic sufficiency and all of them were included at NGT group. There was significant association between glycemic level and S-K clinical score ($p = 0.018$), pancreatic insufficiency ($p = 0.030$) and infection with *Staphylococcus aureus* ($p = 0.004$). There was no significant association between glycemic level and age ($p = 0.431$), gender ($p = 0.144$), BMI ($p = 0.665$), nutritional classification ($p = 0.155$) and infection with *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0.149$) and *Burkholderia cepacia* ($p = 0.176$) (Table 1).

Correlation analysis (Figure 1) showed that glycemic level was significantly correlated with SpO₂ at rest ($r = -0.26$; $p = 0.031$), FEV₁ % predicted ($r = -0.27$; $p = 0.026$), FEV₁/FVC % predicted ($r = -0.33$; $p = 0.007$) and clinical score ($r = -0.34$; $p = 0.005$). There was no significant correlation between glycemic level and MIP % predicted ($r = -0.15$; $p = 0.234$), MEP % predicted ($r = -0.08$; $p = 0.531$), FVC % predicted ($r = -0.17$; $p = 0.172$), walked distance in 6MWT ($r = -0.06$; $p = 0.615$), SpO₂ at end of 6MWT ($r = -0.21$; $p = 0.084$) and desaturation after 6MWT ($r = 0.15$; $p = 0.213$) (Table 2).

Table 3 summarizes the lung function and 6MWT characteristics according to glycemic level. The mean FVC % predicted was $74.6\% \pm 23.2\%$ (range from 29.5% to 129.6%) and the mean of FEV₁ % predicted was $65.5\% \pm 28.6\%$ (range from 13.0% to 123.5%). The glycemic level was significantly associated with SpO₂ at rest ($p = 0.012$), SpO₂ at the end of 6MWT ($p = 0.018$) and with desaturation after 6MWT ($p = 0.048$). There was no significant association between glycemic level and walked distance in 6MWT ($p = 0.698$), FEV₁ % predicted ($p = 0.158$), FVC % predicted ($p = 0.490$), MIP % predicted ($p = 0.630$) and MEP % predicted ($p = 0.155$) (Table 3).

DISCUSSION

The main finding of this cross-sectional study is that glucose intolerance in CF patients is related with poor clinical status, poor pulmonary function and lower SpO₂ at rest, but is not related with the distance walked in the 6MWT. However, patients with IGT had greater desaturation after 6MWT. We also found that the glucose intolerance was strongly associated with pancreatic insufficiency (all 14 patients with pancreatic sufficiency had NGT).

In the present study, we evaluated consecutively 73 CF patients of 12 years and older, attending to the Pediatric and Adult CF Program at HCPA. It was demonstrated that 52 patients (71%) had NGT, 11 patients (15%) had IGT and 10 patients (14%) had CFRD (5 with fasting hyperglycemia and 5 with hyperglycemia 2h-post OGTT). The population studied was young with a mean age of 20.4 years. As mentioned previously (24;25), there are particularities in this group of patients that may be explained by the variability in phenotype, differences in gene mutations or survival effect. Nineteen per cent of the subjects included in the study were found to have pancreatic sufficiency and all of these patients had NGT. These finding may determine differences in prevalence of glucose intolerance and in its relationship with clinical status and pulmonary function.(11;26)

Milla *et al.* (13) followed a group of 152 patients with CF without DM during 4 years. They also studied a young group of patients (mean age of 17.7 years) with FEV₁ of 89.32% predicted, FVC 109.9% predicted and BMI 20.06 Kg/m². In contrast with our study, they found a greater prevalence of IGT. At the baseline they reported that 45% of patients had NGT, 38.8% had IGT, and 15.8% had CFRD. They also demonstrated that after 4 years a decline in FEV₁ and FVC occurred with no changes in BMI. They concluded that there is a relationship between insulin deficiency and

clinical deterioration in patients with CF. The degree of glucose tolerance can be considered a strong determinant of future lung function decline in these patients.

Alder *et al.* (27) studied 158 adults with CF, with mean age of 26.0 years, BMI of 21 Kg/m² and FEV₁ of 60% predicted. In contrast to our work, they found a higher prevalence of CFRD: 83 patients (52.5%) had NGT, 24 patients (15.2%) had IGT, and 51 patients (32.3%) had diabetes.

Costa *et al.* (1), studied 109 consecutive patients above 18 years with CF to verify the association between various glucose tolerance and CF clinical status. They found that 60% patients had NGT, 28% had IGT and 12% had CFRD. Similar to our study, they found no significant differences between groups for sex, age, weight and BMI. They also found an association of glucose tolerance abnormalities and a worse clinical status in patients with CF.

Garagorri *et al.* (26), studied 28 patients with CF of ages between 22 months and 18 years. The objective was to evaluate the predispositions factors of IGT like age, sex, genetic mutation and clinical status. Opposed to our work, this study showed a higher prevalence of IGT (35.71%). The patients with IGT were 3.2 years older than those with NGT. They found that the glucose tolerance was not associated with lung function and the S-K clinical score. In accordance to our study, they showed no significant differences in sex and anthropometric measures between the groups of glucose tolerance. They concluded that glucose intolerance was not related to clinical status. Glucose intolerance was more frequent with increased age and in patients homozygous for deltaF508.

In the current study, we investigated the possible relationship between glucose tolerance abnormalities and submaximal exercise capacity. Surprisingly, there was no relationship between the distance walked in the 6MWT and the degree of impairment of glucose intolerance. Exercise capacity is influenced by characteristics like lung function and nutritional status. Depletion of nutritional status in CF patients promotes a loss of muscle mass, diminished muscle quality and peripheral skeletal muscle detraining due to inactivity. (28) In our work, walked distances did not have changed into groups and the desaturation was greater in IGT group. We noticed that even the subjects with more severe desaturation could keep walking until the end of the 6MWT without interruption. Patients with poor pulmonary function seemed to develop an adaptation mechanism to tolerate the hypoxemia during exercise and endured similar distances to patients with moderate or mild

impairment of lung function. (24;25) Possibly a maximal exercise capacity test could discriminate better the exercise limitations related to IGT and CFRD.

Bacterial infection in airways is an important factor related with mortality and morbidity in CF patients. Patients with CF infected with *Pseudomonas aeruginosa* or *Burkholderia cepacia* can suffer a rapid decline in their pulmonary function and clinical status. (29) On the other hand, glucose tolerance plays an important role in the decrease of clinical status. (14) In our work, we found a relationship between abnormalities of glucose tolerance and *Staphylococcus aureus* infection and did not find with *Pseudomonas aeruginosa* or *Burkholderia cepacia* infection. Milla *et al.*(13) showed an elevated prevalence of *Pseudomonas aeruginosa* in the group of patients with CFRD.

In the present study, abnormalities in the glucose tolerance were not associated with the nutritional status. The groups with NGT, IGT and CFRD had no differences in the BMI parameter or in nutritional classification. In contrast, we demonstrated that all patients with pancreatic sufficiency had NGT. It is possible that the aggressive nutritional treatment interventions and the enzyme replacement may keep these patients with an adequate BMI. However, the physiological abnormalities related to the pancreatic disease like increase in insulin resistance or decrease in insulin secretion can directly interfere in the glucose tolerance. Elder *et al.* (30), studied 73 patients with CF, with mean age 15.0 years, not previously diagnosed with diabetes. The objective of their study was to determine the prevalence of abnormalities of glucose metabolism in pediatric outpatients. The patients were classified into 2 categories: abnormal glucose tolerance and normal glucose tolerance. In agreement with our result, this study shows no significant differences between glucose tolerance and gender, BMI z-score and FEV₁% in the groups.

Implications of Findings

This study corroborates previous works and demonstrated that glucose intolerance was associated with poor clinical status and poor lung function. It may thus be useful to monitor the glucose intolerance to provide prompt diagnosis and aggressive management in CF patients.

It was also demonstrated that the distance walked in the 6MWT was not related with the impairment in glucose tolerance, although the degree of oxygen desaturation was greater in the IGT group. The oxygen desaturation rates during the

6MWT can be useful to monitor the progression of disease and to verify whether the glucose abnormalities may interfere in the decline of daily activities.

Limitations of the Study

The present study has several limitations. The design was a prospective, cross-sectional study. The cross-sectional design does not provide enough evidence to define the temporal sequence of the association between glucose intolerance/CFRD and health decline or lung function decline in patients with CF. Also, there was a low prevalence of CFRD in the population studied. For statistical analysis, patients with fasting CFRD and patients with 2h-post OGTT (no fasting hyperglycemia) were mixed in the same group. Another potential limitation of our study is that the exercise capacity was evaluated only by the 6MWT. The 6MWT can be considered an endurance, submaximal exercise test, since it demands the ability to sustain the exercise, rather than the capacity for maximal exercise. Generally, more vigorous exercise causes greater desaturation and more limitation than the exercise in the 6MWT. So, we should consider that cardiopulmonary exercise testing could provide better estimative of exercise intolerance in patients with CF and less degree of lung function impairment. Moreover, we found in our results relevant correlations that could confirm data showed by previous works; however they had been moderate or weak.

In conclusion, we demonstrated that the degree of impairment of glucose tolerance was correlated with poor clinical score and with poor lung function in patients with CF. The impairment of glucose tolerance was not correlated with the distance walked in the 6MWT, but patients with glucose intolerance had greater oxygen desaturation during the exercise. Also, the glucose intolerance was strongly associated with pancreatic insufficiency.

We should continue to prospectively follow this patient population to obtain more complete estimates of change in glucose tolerance over time and to determine the implications of this change over the clinical status, lung function and exercise capacity.

ACKNOWLEDGMENTS

We are indebted to the statisticians Vânia Naomi Hirakata and Daniela Benzano for statistical analyses, with the assistance of Rodrigo Garcia Garay in the English revision and to all others from the Pediatric and Adult CF Program of.

REFERENCE LIST

- (1) Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y, Jeanneret A et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *J Cyst Fibros*. 2007;6:376-83.
- (2) Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1988;112:373-77.
- (3) Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. 2005;146:681-87.
- (4) Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45:61-73.
- (5) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125:1S-39S.
- (6) Langg S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ*. 1995;311:655-59.
- (7) Tofé S, Moreno J, Máiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *European Journal of Endocrinology*. 2005;152:241-47.
- (8) Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:343-50.
- (9) Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond)*. 1992;83:391-97.
- (10) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-17.
- (11) Choo-Kang LR, Zeitlin PL. Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis transmembrane conductance regulator defects and opportunities for therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6:521-29.
- (12) Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004;3:209-22.

- (13) Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:891-95.
- (14) Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr.* 2001;90:860-867.
- (15) Rosenecker J, Eichler I, Barmeier H, von der HH. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:351-55.
- (16) SHWACHMAN H, KULCZYCKI LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child.* 1958;96:6-15.
- (17) Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132:589-95.
- (18) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 1:S42-S47.
- (19) Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:246-59.
- (20) Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1:51-75.
- (21) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-38.
- (22) Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax.* 1984;39:535-38.
- (23) Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719-27.
- (24) Rovedder PM, Ziegler B, Pasin LR, Rampon G, Pinotti AF, de Tarso Roth DP et al. Doppler echocardiogram, oxygen saturation and submaximum capacity of exercise in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007;6:277-83.
- (25) Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin PT. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33:263-69.

- (26) Garagorri JM, Rodriguez G, Ros L, Sanchez A. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:53-60.
- (27) Alder AI, Gunn E, Haworth CS, Bilton D. Characteristics of Adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetic Medicine.* 2007;24:1143-48.
- (28) Marcotte JE, Grisdale RK, Levison H, Coates AL, Canny GJ. Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1986;2:274-81.
- (29) Isles A, Maclusky I, Corey M, Gold R, Prober C, Fleming P et al. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J Pediatr.* 1984;104:206-10.
- (30) Elder DA, Wooldridge JL, Dolan LM, D'Alessio DA. Glucose Tolerance, Insulin Secretion, and Insulin Sensitivity in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis and No Prior History of Diabetes. *J Pediatr.* 2007;151:653-58.

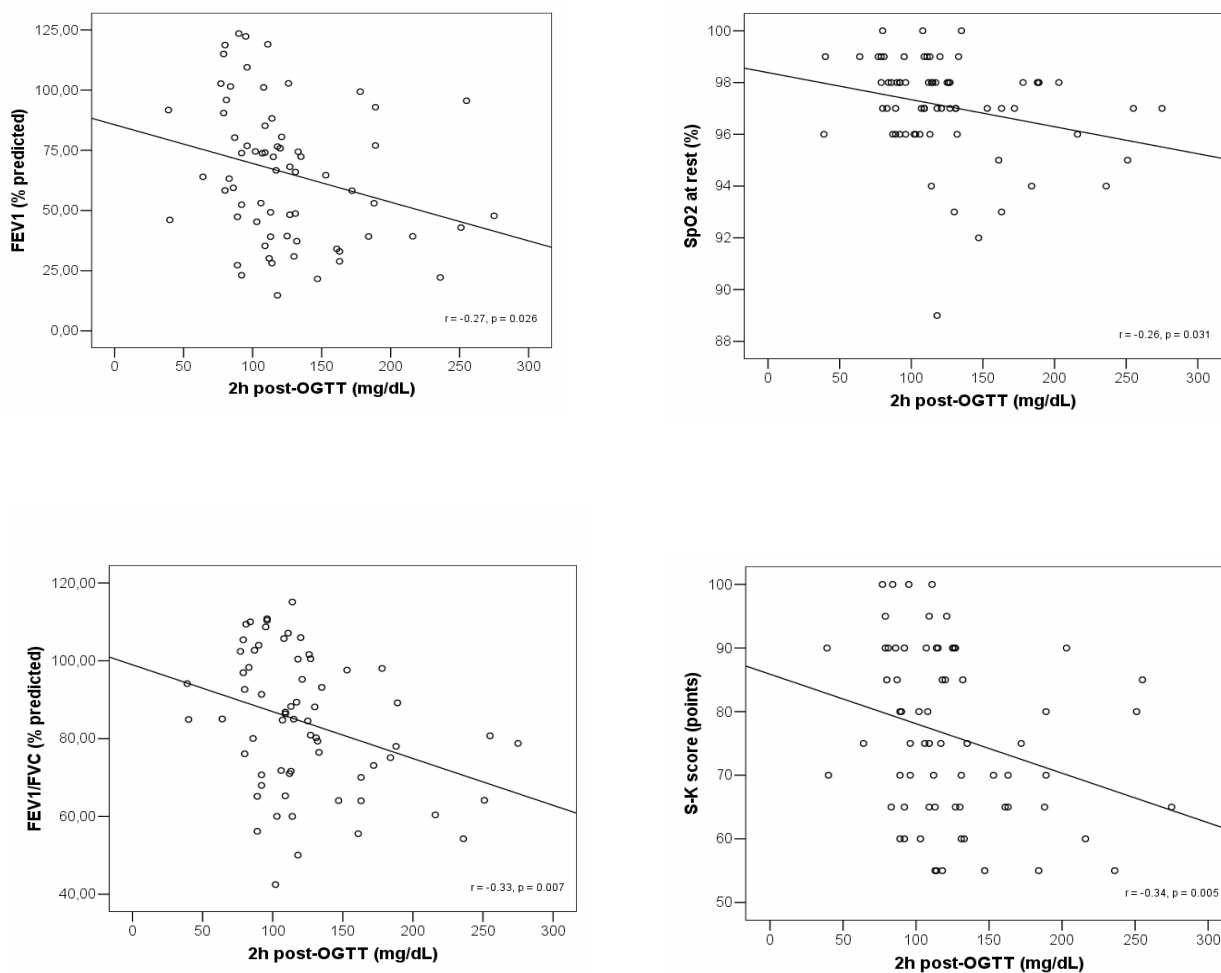


Figure 1 - Correlations between glycemic level, pulmonary function, SpO₂ and S-K clinical score

OGTT = oral glucose tolerance test, FEV1 = forced expiratory volume in one second, FVC = forced vital capacity, S-K = Schwachman – Kulczycki.

Table 1 – Clinical characteristics according oral glucose tolerance test in CF patients.

<i>Variable</i>	<i>Total</i> (<i>n</i> = 73)	<i>NGT</i> (<i>n</i> = 52)	<i>IGT</i> (<i>n</i> = 11)	<i>CFRD</i> (<i>n</i> = 10)	<i>p Value</i>
Age (years)	20.4 ± 7.1	19.8 ± 7.5	22.8 ± 6.6	21.0 ± 5.1	0.431
Age at diagnosis (years)	3.25 (44)	5 (10)	5 (15)	0.42 (1)	0.119
Gender (male/female), n	38/35	24/28	6/5	8/2	0.144
S-K clinical score (points)	75 (25)	80 (25)A	67.5 (9)B	65 (33)AB	0.018
BMI (Kg/m ²)	19.9 ± 2.4	20.0 ± 2.6	20.2 ± 2.0	19.3 ± 1.9	0.665
Nutritional classification, n (%)					
Normal Nutrition	52 (71.2)	38 (73.1)	8 (15.4)	6 (11.5)	0.155
Nutritional Risk	10 (13.7)	8 (80.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	
Nutritional Depletion	11 (15.1)	6 (54.5)	1 (9.1)	4 (36.4)	
Pancreatic insufficiency (yes/no), n	59/14	38/14 *	11/0	10/0	0.030
Bacterial colonization, n (%)					
<i>Staphylococcus aureus</i>	59 (80.8)	46 (78.0) *	5 (8.5) *	8 (13.6)	0.004
MRSA	12 (16.4)	8 (66.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	0.924
MSSA	51 (69.9)	42 (82.4) *	3 (5.9) *	6 (11.8)	0.002
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	51 (69.9)	33 (64.7)	10 (19.6)	8 (15.7)	0.149
<i>Burkholderia cepacia</i>	15 (20.5)	8 (53.3)	3 (20.0)	4 (26.7)	0.176

Data are expressed as number of cases (%), mean ± standard deviation or median (interquartile range).

NGT = normal glucose tolerance; IGT = impaired glucose tolerance; CFRD = cystic fibrosis related diabetes; n = number of cases, BMI = body mass index, S-K = Schwachman – Kulczycki score, OGTT = oral glucose tolerance test, MRSA = methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MSSA = methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*.

One-way analysis of variance with Tukey post-hoc test or Kruskal-Wallis with post-hoc Z test for continuous variables: means or medians significantly different if different letters; AB significantly differs from C and does not differ from A or B.

Chi-square test for categorical variables; * = standard adjusted residual > 1.96 or < -1.96 (implies percentages significantly different).

Table 2 – Correlations between glycemic level and clinical status, lung function and exercise capacity in cystic fibrosis patients.

	<i>OGTT mg/dL</i>	<i>2h post - OGTT mg/dL</i>
<i>SK score (points)</i>	-0.02	-0.34**
<i>BMI kg/m²</i>	0.05	0.01
<i>6MWT</i>		
<i>SpO₂ at rest (%)</i>	-0.06	-0.26*
<i>SpO₂ at end (%)</i>	-0.07	-0.21
<i>Δ SpO₂ (%)</i>	0.07	0.15
<i>Distance (m)</i>	0.08	-0.06
<i>MIP % predicted</i>	0.01	-0.15
<i>MEP % predicted</i>	-0.07	0.08
<i>FEV₁ % predicted</i>	0.18	-0.27*
<i>FVC % predicted</i>	0.20	-0.16
<i>FEV₁/FVC % predicted</i>	0.03	-0.33**

OGTT = oral glucose tolerance test, S-K = Schwachman – Kulczycki score, 6MWT = six minute walk test, SpO₂ = peripheral oxygen saturation, FEV₁ = forced expiratory volume in the first second, FVC = Forced vital capacity, MIP = maximal inspiratory pressure, MEP = maximal expiratory pressure.

* : p < 0.05; ** : p < 0.01.

Table 3 – 6MWT and lung function according oral glucose tolerance test in CF patients.

Variable	Total (n = 73)	NGT (n = 52)	IGT (n = 11)	CFRD (n = 10)	p Value
6MWT					
Distance (m)	592.7 ± 78.3	595.6 ± 77.9	597.1 ± 77.1	573.0 ± 87.1	0.698
SpO ₂ at rest (%)	97.0 ± 2.0	97.4 ± 1.9 ^A	96.1 ± 2.2 ^{AB}	95.7 ± 1.7 ^C	0.012
SpO ₂ at the end (%)	95.2 ± 5.6	96.3 ± 4.5 ^A	91.7 ± 8.0 ^B	93.1 ± 6.1 ^{AB}	0.018
Δ SpO ₂ (%)	1.8 ± 4.2	1.1 ± 3.4 ^A	4.4 ± 6.2 ^B	2.6 ± 4.8 ^{AB}	0.048
FEV ₁ (% predicted)	65.5 ± 28.6	69.5 ± 28.3	54.7 ± 26.4	55.4 ± 30.3	0.158
FVC (% predicted)	74.6 ± 23.2	76.4 ± 22.6	67.4 ± 22.7	72.5 ± 28.3	0.490
MIP (% predicted)	108.3 ± 33.5	110.3 ± 36.9	107.5 ± 24.6	99.1 ± 22.7	0.630
MEP (% predicted)	105.5 ± 30.4	102.7 ± 29.8	121.8 ± 32.7	102.0 ± 27.8	0.155

Data are expressed as mean ± standard deviation (SD).

NGT = normal glucose tolerance; IGT = impaired glucose tolerance; CFRD = cystic fibrosis related diabetes; n = number of cases, FEV₁ = forced expiratory volume in the first second, FVC = Forced vital capacity, MIP = maximal inspiratory pressure, MEP = maximal expiratory pressure, 6MWT = six minute walk test, SpO₂ = peripheral oxygen saturation, Δ SpO₂ = difference between peripheral oxygen saturation at rest and in the end of 6MWT; OGTT = oral glucose tolerance test.

One-way analysis of variance with Tukey post-hoc test for continuous variables: means significantly different if different letters; AB significantly differs from C and does not differs from A or B.

6. ARTIGO EM PORTUGUÊS

6.1 TÍTULO

Intolerância à glicose em pacientes com fibrose cística: estado clínico, função pulmonar e capacidade de exercício.

6.2 AUTORES

Bruna Ziegler¹, Claudine Lacerda Oliveira², Paula Maria Eidt Rovedder³, Fernando Abreu e Silva⁴, Paulo de Tarso Roth Dalcin⁵

6.3 ENDEREÇO, TELEFONE E E-MAIL PARA CORRESPONDÊNCIA:

Bruna Ziegler

Rua: Ramiro Barcelos 1690/202, bairro Rio Branco

Porto Alegre, RS

Brasil

CEP: 90.035-002

Telefone: +51 33351286

E-mail: brunaziegler@yahoo.com.br

¹ Fisioterapeuta; Estudante de Pós-graduação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

² Nutricionista, Serviço de Nutrição, HCPA.

³ Fisioterapeuta, Mestre, Estudante de Pós-graduação, UFRGS; Professora Adjunta, Faculdade de Fisioterapia, Centro Universitário Metodista IPA.

⁴ M.D., PhD; Professor Adjunto, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pediatria, HCPA.

⁵ M.D., PhD; Professor Adjunto, Faculdade de Medicina, UFRGS; Serviço de Pneumologia, HCPA.

Lista de Abreviaturas:

CVF – capacidade vital forçada
DM – diabetes melito
DMRFC – diabetes melito relacionado à fibrose cística
FC – fibrose cística
HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IG – intolerância à glicose
IMC – índice de massa corporal
MRSA – meticilina resistente a *Staphylococcus aureus*
MSSA - meticilina sensível a *Staphylococcus aureus*
PE_{máx} – pressão expiratória máxima
PI_{máx} – pressão inspiratória máxima
S-K – escore clínico de Shwachman-Kulczycki
SpO₂ – saturação periférica de oxigênio
TC6 – teste de caminhada de seis minutos
TGN – tolerância à glicose normal
TOTG – teste oral de tolerância à glicose
UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VEF₁ – volume expiratório forçado no primeiro segundo

RESUMO

Objetivos: Determinar a relação entre o nível glicêmico e estado clínico (escore de Shwachman-Kulczycki), testes de função pulmonar e teste de caminhada de seis minutos (TC6) em pacientes com fibrose cística (FC).

Métodos: Estudo transversal e prospectivo em pacientes com FC (12 anos ou mais) com estabilidade clínica da doença, atendidos em Programa Pediátrico e em Programa para Adultos com FC. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, à avaliação nutricional, a teste oral de tolerância à glicose (TOTG), a testes de função pulmonar e a TC6. Os pacientes foram classificados como tendo tolerância normal à glicose (TNG), intolerância à glicose (IG) ou diabetes melito relacionado à FC (DMRFC).

Resultados: O estudo incluiu 73 pacientes (35 femininos e 38 masculinos) com média de idade de $20,4 \pm 7,1$ anos. Foram identificados 52 pacientes com TGN, 11 com IG e 10 com DMRFC. Houve associação significativa entre nível glicêmico e o escore clínico de S-K ($p = 0,018$), insuficiência pancreática ($p = 0,030$), infecção bacteriana por *Staphylococcus aureus* ($p = 0,004$), saturação periférica de oxigênio (SpO_2) em repouso ($p = 0,012$), SpO_2 no final do TC6 ($p = 0,018$) e com a diferença entre a SpO_2 no início e no final do TC6 (ΔSpO_2) ($p = 0,048$). Não houve associação significativa entre nível glicêmico e a idade ($p = 0,431$), gênero ($p = 0,144$), índice de massa corporal ($p = 0,665$), classificação nutricional ($p = 0,155$), infecção por *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0,149$) e *Burkholderia cepacia* ($p = 0,176$), distância percorrida no TC6 ($p = 0,698$), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) % previsto ($p = 0,158$), capacidade vital forçada (CVF) % previsto ($p = 0,490$), pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) % previsto ($p = 0,630$) e pressão expiratória máxima (PE_{máx}) % previsto ($p = 0,155$). A análise das correlações mostrou que nível glicêmico correlacionou-se significativamente com a SpO_2 em repouso ($r = -0,26$; $p = 0,031$), VEF_1 % previsto ($r = -0,27$; $p = 0,026$), VEF_1/CVF % previsto ($r = -0,33$; $p = 0,007$) e escore clínico de S-K ($r = -0,34$; $p = 0,005$) e não foi significativamente correlacionado com PI_{máx} % previsto ($r = -0,15$; $p = 0,234$), PE_{máx} % previsto ($r = -0,08$; $p = 0,531$), CVF % previsto ($r = -0,17$; $p = 0,172$), distância percorrida no TC6 ($r = -0,06$; $p = 0,615$), SpO_2 no final do TC6 ($r = -0,21$; $p = 0,084$) e dessaturação no TC6 ($r = 0,15$; $p = 0,213$)

Conclusão: Este trabalho demonstrou que, em pacientes com FC, o grau da intolerância à glicose correlacionou-se com pior escore clínico e com pior função pulmonar. A intolerância à glicose não se correlacionou com a distância percorrida no TC6, mas os pacientes com IG tiveram maior dessaturação durante o exercício. Além disso, a intolerância à glicose foi fortemente associada à insuficiência pancreática.

Palavras-chave: fibrose cística, teste oral de tolerância à glicose, escore clínico, testes de função pulmonar, teste de caminhada de seis minutos.

INTRODUÇÃO

A tolerância à glicose anormal é uma co-morbidade freqüente nos pacientes com fibrose cística (FC) e está associada a um pior prognóstico.(1) A intolerância precedente ao diabetes pode ter um efeito direto na função respiratória, no estado nutricional e no estado clínico.(2) A prevalência da intolerância à glicose nos pacientes com FC tem crescido nas últimas décadas devido ao aumento da longevidade.(3) O diabetes melito relacionado à fibrose cística (DMRFC) é uma complicação associada com aumento da morbidade e mortalidade.(4)

A sobrevida na FC tem aumentado significativamente nos últimos 30 anos devido aos avanços terapêuticos e ao conseqüente retardo no declínio progressivo na função pulmonar.(5) A prevalência da DMRFC aumenta com a idade com uma taxa de incidência idade-dependente de 5% ao ano, sendo que aos 30 anos 50% dos pacientes são diabéticos.(6) O diabetes é primariamente causado pelo dano pancreático, que reduz a secreção de insulina, porém a tolerância à glicose também é modificada por fatores que alteram a resistência à insulina, como a doença crônica e progressiva e a infecção.(2;7)

Muitos estudos têm relatado um declínio no estado nutricional e pulmonar 2 a 4 anos antes do diagnóstico da DMRFC.(6;8) A performance de exercício na FC é afetada por muitos fatores, como o estado clínico, estado nutricional, declínio da função pulmonar e a hiperinsuflação dinâmica.(9) Contudo, o impacto da intolerância à glicose na capacidade de exercício não foi avaliado até este momento.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) é um teste submáximo de exercício que pode ser realizado por pacientes que não toleram os testes máximos de exercício. O teste é muito simples, requer equipamentos de pouco custo e é reproduzível. Além disso, é considerado seguro porque os pacientes se auto-limitam durante o exercício. A habilidade de caminhar por uma distância reflete a qualidade de vida e a capacidade de desenvolver as atividades do dia-a-dia.(10)

Além do mais, há uma grande variabilidade no fenótipo da FC que pode ser explicado pelas diferenças nas mutações genéticas.(11) É possível que a grande heterogeneidade da população adulta com FC ao redor do mundo possa determinar diferenças na prevalência da intolerância à glicose e em suas relações com estado clínico e função pulmonar. Estas diferenças genéticas e geográficas da população com FC justificariam novos estudos transversais e de prevalência sobre o assunto.

Além disso, a associação entre anormalidades da tolerância à glicose e efeitos sobre a capacidade de exercício não foi considerada em estudos prévios. (1-3;6;12-15)

O objetivo deste estudo foi verificar a relação entre nível glicêmico e estado clínico (escore de Shwachman-Kulczycki (S-K))(16), testes de função pulmonar e TC6 em pacientes com FC.

MATERIAIS E METODOS

Delineamento do estudo

O estudo foi transversal e prospectivo, realizado em um único centro, e incluiu seqüencialmente todos pacientes atendidos pelo Programa Pediátrico e pelo Programa de Adultos com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que aceitaram participar da pesquisa. Cada paciente com FC teve uma avaliação completa do seu estado de saúde com a verificação da estabilidade clínica da doença pelo médico da equipe de pesquisa. Na mesma semana, foram realizadas avaliação nutricional, teste oral de tolerância à glicose (TOTG), testes de função pulmonar e TC6 em todos os pacientes. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA e o Termo de Consentimento foi obtido para cada paciente.

População

Os pacientes foram recrutados do Programa Pediátrico e do Programa para Adultos com FC do HCPA. O HCPA é um hospital geral, de cuidados terciários, afiliado à UFRGS, com 750 leitos e é um centro de referência para FC no sul do Brasil com aproximadamente 220 pacientes com FC.

O estudo incluiu pacientes com FC com 12 anos ou mais. O diagnóstico foi confirmado de acordo com os critérios do consenso.(17) Todos os pacientes deveriam estar em condições clínicas estáveis definidas com nenhuma modificação recente (últimos 30 dias) na medicação e com intervalo de pelo menos 30 dias desde o término do último curso de antibióticos intravenoso ou oral para exacerbação pulmonar. Foram excluídos os pacientes que se recusaram a participar do estudo, gestantes, com doença cardíaca, ortopédica ou traumatológica, ou se apresentasse alguma condição clínica que o impedisse em colaborar com os testes diagnósticos.

Foram recrutados 73 pacientes com FC e classificados em 3 grupos: 52 pacientes com tolerância à glicose normal (TGN), 11 pacientes com intolerância à

glicose (IG) e 10 pacientes com diabetes melito previamente diagnosticada por glicemia de jejum ou com diabetes diagnosticado pós – TOTG (DMRFC).

Teste Oral de Tolerância à Glicose

Todos os pacientes realizaram o TOTG de 2 horas, exceto aqueles com diagnóstico prévio confirmado de DMRFC através de glicemia de jejum. Após uma noite em jejum, os indivíduos ingeriram em menos de 5 minutos uma solução de glicose: 1,75g/Kg de peso com o máximo de 75g de acordo com as diretrizes da *American Diabetes Association*.(18) Amostras de sangue foram coletadas em 0 e 120 minutos para medição da concentração de glicose plasmática. Todos os casos novos de DMRFC foram confirmados por um segundo TOTG dentro de 2 meses.

Os pacientes foram classificados de acordo com nível glicêmico em: TGN (2-h glicose plasmática < 140 mg/dL), IG (2-h glicose plasmática entre 140 – 200 mg/dL) e DMRFC (2-h glicose plasmática > 200 mg/dL ou duas medidas em jejum de glicose plasmática > 126 mg/dL).

Teste de Caminhada de Seis Minutos

A capacidade funcional dos indivíduos foi medida quantitativamente através do TC6 realizado de acordo com as diretrizes da *American Thoracic Society*.(10) A distância que o paciente era capaz de percorrer em um período de seis minutos foi determinada utilizando um corredor de 30 metros, seguindo um protocolo padronizado. Os pacientes foram instruídos a caminhar a maior distância possível em 6 minutos, sob a supervisão de uma fisioterapeuta. A fisioterapeuta encorajava os indivíduos através de frases padronizadas: “você está indo bem” ou “continue assim”, sendo que não deveriam ser utilizadas outras frases. Foi registrada a distância total caminhada em 6 minutos e foram medidas a SpO₂ inicial e a SpO₂ final através de oxímetro de pulso (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton; USA).

Escore Clínico

O escore clínico foi realizado pelo médico da equipe de FC em nível ambulatorial, utilizando o sistema de escore de Shwachman-Kulczycki (S-K).(16)

Avaliação Nutricional

O estado nutricional foi avaliado através do índice de massa corporal (IMC) e percentil do IMC. O IMC foi calculado a partir da razão entre peso (kg)/altura² (m²). Os pacientes menores de 18 anos tiveram o seu percentil do IMC calculado.(19;20) Os pacientes foram classificados de acordo com o estado nutricional em três grupos: nutrição normal - IMC > 20 Kg/m² (pacientes com 18 anos ou mais) ou percentil do IMC > 25 (pacientes com menos de 18 anos); risco nutricional – IMC entre 18,5 e 20 Kg/m² (pacientes com 18 anos ou mais) ou percentil do IMC entre 10 – 25 (pacientes com menos de 18 anos); e depleção nutricional – IMC < 18,5 Kg/m² (pacientes com 18 anos ou mais) ou percentil do IMC < 10 (pacientes com menos de 18 anos).(19;20)

Testes de Função Pulmonar

Os testes de função pulmonar foram realizados através do espirômetro computadorizado (Jaeger – v 4.31; Wuerzburg; Germany). A capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e o VEF₁/CVF foram realizados três vezes e a melhor manobra foi registrada. Todos os parâmetros foram expressos em percentual do previsto para a idade, altura e gênero.(21)

Pressões Respiratórias Estáticas Máximas

As pressões respiratórias estáticas máximas foram utilizadas como índices da força muscular respiratória. A mensuração das pressões foi realizada na posição sentada por um manovacuômetro digital modelo MVD -300/+300, versão 1.0 (Microhard, Porto Alegre, Brasil). Todos os pacientes utilizaram cliques nasais e pressionaram firmemente seus lábios ao redor do bucal para evitar escapes de ar.

A P_lmáx foi mensurada ao nível do volume residual e a P_Emáx foi mensurada ao nível da capacidade pulmonar total. As pressões geradas foram mantidas pelo menos por 1 segundo. Cinco repetições foram feitas com intervalos apropriados até que o valor de platô fosse encontrado e nenhum efeito de treinamento fosse visto. Uma vez satisfeito o operador, o valor máximo dentre duas manobras com variação menor que 10% foi coletado.

A PImáx e a PEmáx foram expressas em % do previsto. Os valores previstos foram obtidos do trabalho de Wilson *et al.*(22) para crianças e adolescentes e do trabalho de Neder *et al.*(23) para adultos.

Status Bacteriológico

As bactérias isoladas em culturas de escarro dos pacientes com FC foram analisadas pelo Serviço de Microbiologia do HCPA. Foi registrada a identificação dos seguintes patógenos: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*. Cada patógeno considerado deveria ter sido identificado pelo menos duas vezes em de amostras de escarro coletadas na rotina clínica nos últimos 12 meses e processadas no laboratório de nosso Centro.

Análise Estatística

Os dados foram expressos em número de casos (proporção), média \pm desvio padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartilico). As correlações foram determinadas utilizando o teste de correlação linear de Pearson ou o teste de correlação de Spearman. As comparações entre as variáveis categóricas foram realizadas pelo teste de qui-quadrado, utilizando os resíduos padronizados ajustados. A análise de variância para um fator ou o teste de Kruskal-Wallis foram utilizados para comparações das variáveis contínuas entre os três grupos. O teste *post-hoc* de Tukey foi utilizado para as variáveis com distribuição normal. O teste Z de Kruskal-Wallis foi utilizado como teste *post-hoc* para as variáveis sem distribuição normal. Os dados foram analisados utilizando o programa SPSS, versão 13.0, e o software estatístico NCSS, versão 2000. O nível de significância estatística foi $p < 0,05$. Todos os testes estatísticos utilizados foram bicaudais.

O tamanho amostral foi calculado utilizando a correlação entre a glicemia após 2 horas do TOTG e o VEF₁. Um tamanho amostral adequado no presente estudo deveria ser de no mínimo 62 indivíduos para um $\alpha = 0,05$, $1 - \beta = 80\%$ e um coeficiente de correlação esperado de (tamanho do efeito) = 0,35.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 73 pacientes atendidos pelo Programa de Adultos e pelo Programa Pediátrico de pacientes com FC do HCPA. Cinco pacientes foram excluídos do trabalho porque falharam em completar todos os exames exigidos pelo protocolo de estudo. A média de idade dos pacientes foi $20,4 \pm 7,1$ anos (variando

de 12 a 49 anos). Trinta e cinco pacientes eram do sexo feminino e 38 eram do sexo masculino. Cinquenta e dois pacientes foram classificados como TGN, 11 como IG e 10 como DMRFC. Setenta pacientes eram caucasianos e 3 eram não-caucasianos. A média do IMC foi $19,9 \pm 2,4$ Kg/m² (variando de 14,8 to 26,1 Kg/m²). Quatorze pacientes tiveram suficiência pancreática e todos eles foram classificados no grupo de TGN. Houve associação significativa entre nível glicêmico e escore clínico de S-K ($p = 0,018$), insuficiência pancreática ($p = 0,030$) e infecção por *Staphylococcus aureus* ($p = 0,004$). Não houve associação significativa entre nível glicêmico e idade ($p = 0,431$), gênero ($p = 0,144$), IMC ($p = 0,665$), classificação nutricional ($p = 0,155$) e infecção bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa* ($p = 0,149$) e *Burkholderia cepacia* ($p = 0,176$) (Tabela 1).

A análise das correlações (Figura 1) mostrou que nível glicêmico correlacionou-se significativamente com a SpO₂ em repouso ($r = -0,26$; $p = 0,031$), VEF₁ % previsto ($r = -0,27$; $p = 0,026$), VEF₁/CVF % previsto ($r = -0,33$; $p = 0,007$) e escore clínico ($r = -0,34$; $p = 0,005$). Não houve correlação significativa entre nível glicêmico e Plmáx % previsto ($r = -0,15$; $p = 0,234$), PEmáx % previsto ($r = -0,08$; $p = 0,531$), CVF % previsto ($r = -0,17$; $p = 0,172$), distância percorrida no TC6 ($r = -0,06$; $p = 0,615$), SpO₂ no final do TC6 ($r = -0,21$; $p = 0,084$) e dessaturação após o TC6 ($r = 0,15$; $p = 0,213$) (Tabela 2).

A tabela 3 sumariza as características de função pulmonar e de TC6 de acordo com nível glicêmico. A média da CVF % previsto foi $74,6\% \pm 23,2\%$ (variando de 29,5% a 129,6%) e a média de VEF₁ % previsto foi $65,5\% \pm 28,6\%$ (variando de 13,0% a 123,5%). O nível glicêmico associou-se significativamente com a SpO₂ em repouso ($p = 0,012$), SpO₂ no final do TC6 ($p = 0,018$) e com a dessaturação após o TC6 ($p = 0,048$). Não houve associação significativa entre nível glicêmico e a distância percorrida no TC6 ($p = 0,698$), VEF₁ % previsto ($p = 0,158$), CVF % previsto ($p = 0,490$), Plmáx % previsto ($p = 0,630$) e PEmáx % previsto ($p = 0,155$) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo transversal é que a intolerância à glicose em pacientes com FC se relaciona a um pior estado clínico, a uma pior função pulmonar e a uma menor SpO₂ em repouso, mas não se relacionada com a distância percorrida no TC6. Contudo, os pacientes com IG tiveram uma maior dessaturação

após o TC6. Também foi observado que a intolerância à glicose está fortemente associada à insuficiência pancreática (todos os 14 pacientes com suficiência pancreática tiveram TGN).

No presente estudo, foram avaliados consecutivamente 73 pacientes com FC com 12 anos ou mais, atendidos pelo Programa Pediátrico e de Adultos com FC do HCPA. Foi demonstrado que 52 pacientes (71%) tiveram TGN, 11 pacientes (15%) tiveram IG e 10 pacientes (14%) tiveram DMRFC (5 com hiperglicemia de jejum e 5 com hiperglicemia 2h pós TOTG). A população estudada foi jovem, com média de idade 20,4 anos. Como previamente mencionado (24;25), existem particularidades neste grupo de pacientes que pode ser explicada pela variabilidade nas diferenças fenotípicas, diferenças nas mutações genéticas ou efeito de sobrevida. Dezenove por cento dos pacientes incluídos no estudo tiveram suficiência pancreática e todos esses pacientes tiveram TGN. Esses achados podem determinar as diferenças na prevalência da intolerância à glicose e em sua relação com o estado clínico e função pulmonar. (11;26)

Milla *et al.*(13) seguiram um grupo de 152 pacientes com FC sem diabetes melito durante 4 anos. Eles também estudaram um grupo jovem de pacientes (média de idade 17,7 anos) com VEF₁ de 89,32% previsto, CVF 109,9% previsto e o IMC 20,06 Kg/m². Em contraste com o nosso estudo, eles encontraram uma prevalência maior de IG. Nos valores basais reportaram que 45% dos pacientes tinham TGN, 38,8% tinham IG e 15,8% tinham DMRFC. Eles também demonstraram que após 4 anos o declínio do VEF₁ e da CVF ocorre sem mudanças no IMC. Concluíram que existe uma relação entre a deficiência de insulina e a deterioração clínica nos pacientes com FC. A diminuição da tolerância à glicose pode ser considerada um forte determinante do declínio futuro da função pulmonar nesses pacientes.

Alder *et al.*(27) estudaram 158 adultos com FC, com média de idade de 26,0 anos, IMC de 21 Kg/m² e VEF₁ de 60% previsto. Em contraste com o nosso trabalho, encontraram uma alta prevalência de DMRFC: 83 pacientes (52,5%) com TGN, 24 pacientes (15,2%) com IG, e 51 pacientes (32,3%) com diabetes.

Costa *et al.*(1), estudaram 109 pacientes consecutivos com idade maior que 18 anos e com FC, para verificar a associação entre os vários fatores relacionados à tolerância à glicose e o estado clínico. Constataram que 60% dos pacientes tinham TGN, 28% tinham IG e 12% tinham DMRFC. Não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos para sexo, idade, peso e IMC,

consoante nosso estudo. Eles também encontraram diferença entre as anormalidades da tolerância à glicose e o pior estado clínico em pacientes com FC.

Garagorri *et al.*(26), estudaram 28 pacientes com FC com idades entre 22 meses e 18 anos. O objetivo foi avaliar os fatores predisponentes à IG como idade, sexo, mutações genéticas e estado clínico. Em oposição ao nosso trabalho, este estudo demonstrou uma alta prevalência de IG (35,71%). Os pacientes com IG eram 3,2 anos mais velhos do que aqueles com TGN. Observaram que a tolerância à glicose não se associou à função pulmonar nem com o escore clínico de S-K. Em concordância com o nosso estudo, eles não encontraram diferenças significantes quanto ao sexo e parâmetros antropométricos entre os grupos classificados de acordo com a tolerância à glicose. Concluíram que a intolerância à glicose não está relacionada com o estado clínico. A intolerância à glicose foi mais freqüente com o aumento da idade e em pacientes homozigotos para deltaF508.

No presente estudo, nós investigamos uma possível relação entre anormalidades da tolerância à glicose e a capacidade submáxima de exercício. Surpreendentemente, não houve relação entre a distância percorrida no TC6 e o grau de comprometimento da intolerância à glicose. A capacidade de exercício é influenciada por características como função pulmonar e estado nutricional. A depleção do estado nutricional em pacientes com FC promove a perda da massa muscular, diminuição da qualidade muscular e falta de treinamento da musculatura esquelética periférica por inatividade. (28) Em nosso trabalho, as distâncias percorridas não diferiram entre os grupos e a dessaturação foi maior no grupo com IG. Observamos que mesmo os pacientes com dessaturação mais grave puderam continuar caminhando até o final do TC6 sem interrupções. Pacientes com pior função pulmonar parecem desenvolver um mecanismo adaptativo em tolerar a hipoxemia durante o exercício e o esforço físico que permite um desempenho na distância percorrida no TC6 similar a pacientes com doença pulmonar moderada ou leve(24;25) Possivelmente um teste de capacidade máxima de exercício poderia discriminar melhor as limitações ao exercício relacionadas à IG e ao DMRFC.

A infecção bacteriana nas vias aéreas é um importante fator que se relaciona com a mortalidade e morbidade em pacientes com FC. Pacientes com FC infectados por *Pseudomonas aeruginosa* ou *Burkholderia cepacia* podem sofrer um rápido declínio em sua função pulmonar ou em seu estado clínico.(29) Por outro lado, a tolerância à glicose pode ter importante papel no declínio do estado

clínico.(14) Em nosso trabalho, encontramos uma relação entre as anormalidades da tolerância à glicose e a infecção por *Staphylococcus aureus* e não encontramos com a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* ou por *Burkholderia cepacia*. Milla *et al.*(13) mostraram uma elevada prevalência de *Pseudomonas aeruginosa* no grupo de pacientes com DMRFC.

No presente estudo, as anormalidades da tolerância à glicose não se associaram com estado nutricional. Os grupos com TGN, IG e DMRFC não apresentaram diferenças entre eles no parâmetro IMC ou na classificação nutricional. Em contraste, demonstramos que todos os pacientes com suficiência pancreática tinham TGN. É possível que a intervenção nutricional agressiva e a reposição enzimática possam manter estes pacientes com adequado IMC. Contudo, as anormalidades fisiológicas relacionadas com a doença pancreática, como o aumento da resistência à insulina ou a diminuição da secreção de insulina, podem interferir diretamente nesse aspecto. Elder *et al.*(30), estudaram 73 pacientes com FC, com média de idade 15 anos, sem diagnóstico prévio de diabetes. O objetivo desse estudo foi determinar a prevalência das anormalidades do metabolismo da glicose em pacientes pediátricos ambulatoriais. Os pacientes foram classificados em 2 categorias: tolerância à glicose anormal e tolerância à glicose normal. Em concordância com os nossos resultados, este estudo não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a tolerância à glicose e o gênero, IMC score-z e VEF₁% nos grupos.

Implicações Clínicas

O estudo corroborou trabalhos prévios e demonstrou que a intolerância à glicose se associa a um pior estado clínico e a uma pior função pulmonar. O monitoramento da tolerância à glicose pode ser útil em promover o diagnóstico imediato e permitir um manejo agressivo da doença em pacientes com FC.

Também foi demonstrado que a distância percorrida no TC6 não se relaciona com o prejuízo da tolerância à glicose. Contudo, a dessaturação de oxigênio foi maior no grupo com IG. O grau de dessaturação de oxigênio durante o TC6 pode ser útil para monitorar a progressão da doença pulmonar e verificar o quanto as anormalidades glicêmicas estão interferindo no declínio das atividades diárias.

Limitações do Estudo

Este estudo tem algumas limitações. O delineamento foi de um estudo prospectivo e transversal. O delineamento transversal não proporciona evidências suficientes para definir a seqüência temporal da associação entre intolerância à glicose/DMRFC e declínio da saúde ou da função pulmonar em pacientes com FC. Além disso, houve uma baixa prevalência de DMRFC na população estudada. Para análise estatística, os pacientes com DMRFC com hiperglicemia em jejum e os pacientes com DMRFC diagnosticados pelo TOTG (sem hiperglicemia de jejum) foram colocados em um mesmo grupo. Outra potencial limitação desse estudo foi que a capacidade de exercício foi avaliada apenas pelo TC6. O TC6 pode ser considerado um teste submáximo e de *endurance*, pois ele requer habilidade em sustentar o exercício, mais do que capacidade para realizar exercício máximo. Geralmente, o exercício mais vigoroso causa maior dessaturação e maior limitação do que o exercício no TC6. Então, deve-se considerar que o teste de exercício cardiopulmonar poderia fornecer uma melhor estimativa da intolerância ao exercício em pacientes com FC e com menor grau de prejuízo da função pulmonar. Além disso, encontramos em nossos resultados correlações relevantes e que confirmam dados apresentados por estudos prévios, porém elas foram moderadas ou fracas.

Em conclusão, foi demonstrado que, em pacientes com FC, o grau de prejuízo da tolerância à glicose correlacionou-se com pior escore clínico e com pior função pulmonar. O prejuízo da tolerância à glicose não se correlacionou com a distância percorrida no TC6, mas pacientes com intolerância à glicose tiveram maior dessaturação de oxigênio durante o exercício. Além disso, a intolerância à glicose se associou fortemente com a insuficiência pancreática.

Esta população de pacientes deverá ser acompanhada prospectivamente de forma a obter estimativas mais completas das alterações na tolerância à glicose ao longo do tempo e determinar as implicações destas alterações sobre o estado clínico, a função pulmonar e a capacidade de exercício.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às estatísticas Vânia Naomi Hirakata e Daniela Benzano pelas análises estatísticas, à assistência de Quiliano Dalcanale pela revisão do Português e a todas as pessoas que fazem parte do Programa Pediátrico e de Adultos do HCPA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y, Jeanneret A et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *J Cyst Fibros*. 2007;6:376-83.
- (2) Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1988;112:373-77.
- (3) Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. 2005;146:681-87.
- (4) Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45:61-73.
- (5) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125:1S-39S.
- (6) Langg S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ*. 1995;311:655-59.
- (7) Tofé S, Moreno J, Máiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *European Journal of Endocrinology*. 2005;152:241-47.
- (8) Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:343-50.
- (9) Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin Sci (Lond)*. 1992;83:391-97.
- (10) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-17.
- (11) Choo-Kang LR, Zeitlin PL. Type I, II, III, IV, and V cystic fibrosis transmembrane conductance regulator defects and opportunities for therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6:521-29.
- (12) Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004;3:209-22.
- (13) Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:891-95.

- (14) Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr.* 2001;90:860-867.
- (15) Rosenecker J, Eichler I, Barmeier H, von der HH. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:351-55.
- (16) SHWACHMAN H, KULCZYCKI LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child.* 1958;96:6-15.
- (17) Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998;132:589-95.
- (18) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 1:S42-S47.
- (19) Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:246-59.
- (20) Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1:51-75.
- (21) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-38.
- (22) Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax.* 1984;39:535-38.
- (23) Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res.* 1999;32:719-27.
- (24) Rovedder PM, Ziegler B, Pasin LR, Rampon G, Pinotti AF, de Tarso Roth DP et al. Doppler echocardiogram, oxygen saturation and submaximum capacity of exercise in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007;6:277-83.
- (25) Ziegler B, Rovedder PM, Lukrafka JL, Oliveira CL, Menna-Barreto SS, Dalcin PT. Submaximal exercise capacity in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33:263-69.
- (26) Garagorri JM, Rodriguez G, Ros L, Sanchez A. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:53-60.

- (27) Alder AI, Gunn E, Haworth CS, Bilton D. Characteristics of Adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetic Medicine*. 2007;24:1143-48.
- (28) Marcotte JE, Grisdale RK, Levison H, Coates AL, Canny GJ. Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1986;2:274-81.
- (29) Isles A, Maclusky I, Corey M, Gold R, Prober C, Fleming P et al. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. *J Pediatr*. 1984;104:206-10.
- (30) Elder DA, Wooldridge JL, Dolan LM, D'Alessio DA. Glucose Tolerance, Insulin Secretion, and Insulin Sensitivity in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis and No Prior History of Diabetes. *J Pediatr*. 2007;151:653-58.

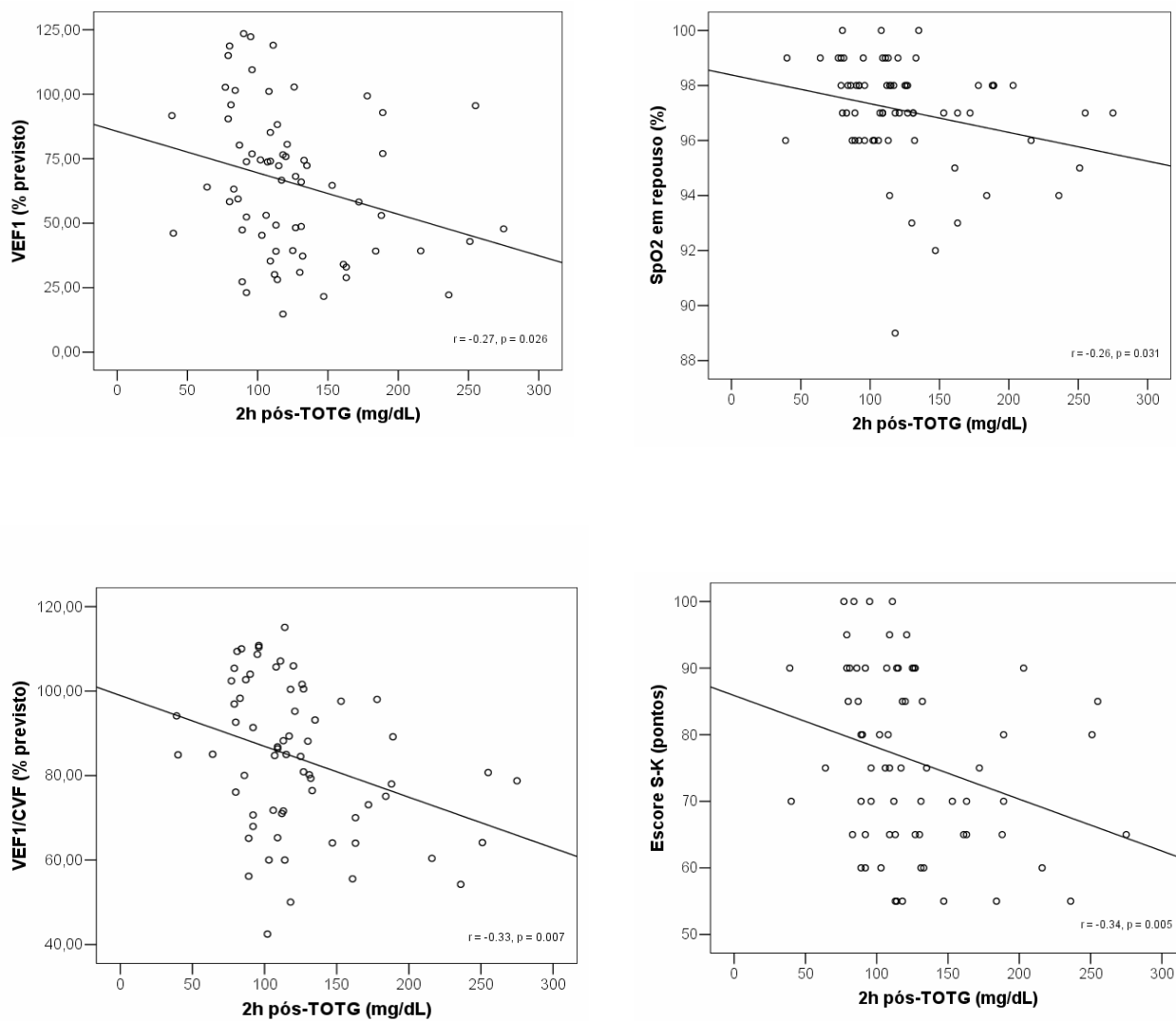


Figura 1 – Correlações entre nível glicêmico, função pulmonar, SpO2 e escore clínico de S-K.

TOTG = teste oral de tolerância à glicose, VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF = capacidade vital forçada, S-K = Schwachman – Kulczycki.

Tabela 1 – Características clínicas de acordo com o teste oral de tolerância à glicose em pacientes com FC.

<i>Variável</i>	<i>Total</i> (n = 73)	<i>TGN</i> (n = 52)	<i>IG</i> (n = 11)	<i>DMRFC</i> (n = 10)	<i>Valor p</i>
Idade (anos)	20,4 ± 7,1	19,8 ± 7,5	22,8 ± 6,6	21,0 ± 5,1	0,431
Idade do diagnóstico (anos)	3,25 (44)	5 (10)	5 (15)	0,42 (1)	0,119
Gênero (masculino/feminino), n	38/35	24/28	6/5	8/2	0,144
Escore clínico S-K (pontos)	75 (25)	80 (25) ^A	67,5 (9) ^B	65 (33) ^{AB}	0,018
IMC (Kg/m ²)	19,9 ± 2,4	20,0 ± 2,6	20,2 ± 2,0	19,3 ± 1,9	0,665
Classificação nutricional, n (%)					
Nutrição normal	52 (71,2)	38 (73,1)	8 (15,4)	6 (11,5)	0,155
Risco Nutricional	10 (13,7)	8 (80,0)	2 (20,0)	0 (0,0)	
Depleção nutricional	11 (15,1)	6 (54,5)	1 (9,1)	4 (36,4)	
Insuficiência pancreática (sim/não), n	59/14	38/14 *	11/0	10/0	0,030
Colonização bacteriana, n (%)					
<i>Staphylococcus aureus</i>	59 (80,8)	46 (78,0) *	5 (8,5) *	8 (13,6)	0,004
MRSA	12 (16,4)	8 (66,7)	2 (16,7)	2 (16,7)	0,924
MSSA	51 (69,9)	42 (82,4) *	3 (5,9) *	6 (11,8)	0,002
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	51 (69,9)	33 (64,7)	10 (19,6)	8 (15,7)	0,149
<i>Burkholderia cepacia</i>	15 (20,5)	8 (53,3)	3 (20,0)	4 (26,7)	0,176

Os dados são expressos em número de casos (%), média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico).

TGN = tolerância à glicose normal; IG = intolerância à glicose; DMRFC = diabetes melito relacionado à fibrose cística; n = número de casos, IMC = índice de massa corporal, S-K = Escore de Schwachman – Kulczycki, TOTG = teste oral de tolerância à glicose, MRSA = metilina resistente a *Staphylococcus aureus*, MSSA = metilina sensível a *Staphylococcus aureus*.

Análise de variância para um fator com teste post-hoc de Tukey ou Kruskal-Wallis com post-hoc teste Z para as variáveis contínuas: médias ou medianas são significativamente diferentes se letras diferentes; AB difere significativamente de C e não difere de A ou B.

Teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas; * = resíduos ajustados padronizados > 1,96 ou < -1,96 (implicam em porcentagens significativamente diferentes).

Tabela 2 – Correlações entre nível glicêmico, estado clínico, função pulmonar e capacidade de exercício em pacientes com fibrose cística.

	TOTG mg/dL	2h pós - TOTG mg/dL
<i>Escore SK (pontos)</i>	-0,02	-0,34**
<i>IMC kg/m²</i>	0,05	0,01
<i>TC6</i>		
<i>SpO₂ em repouso (%)</i>	-0,06	-0,26*
<i>SpO₂ ao final (%)</i>	-0,07	-0,21
<i>Δ SpO₂ (%)</i>	0,07	0,15
<i>Distância (m)</i>	0,08	-0,06
<i>Plmáx % previsto</i>	0,01	-0,15
<i>PEmáx % previsto</i>	-0,07	0,08
<i>VEF₁ % previsto</i>	0,18	-0,27*
<i>CVF % previsto</i>	0,20	-0,16
<i>VEF₁/CVF % previsto</i>	0,03	-0,33**

TOTG = teste oral de tolerância à glicose, S-K = Escore de Schwachman – Kulczycki, TC6 = teste de caminhada de seis minutos, SpO₂ = saturação periférica de oxigênio, VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF = capacidade vital forçada, Plmáx = pressão inspiratória máxima, PEmáx = pressão expiratória máxima.

* : p < 0,05; ** : p < 0,01.

Tabela 3 – TC6 e função pulmonar de acordo com o teste oral de tolerância à glicose em pacientes com FC.

Variável	Total (n = 73)	TGN (n = 52)	IG (n = 11)	DMRFC (n = 10)	Valor p
TC6					
Distância (m)	592,7 ± 78,3	595,6 ± 77,9	597,1 ± 77,1	573,0 ± 87,1	0,698
SpO ₂ em repouso (%)	97,0 ± 2,0	97,4 ± 1,9 ^A	96,1 ± 2,2 ^{AB}	95,7 ± 1,7 ^C	0,012
SpO ₂ ao final (%)	95,2 ± 5,6	96,3 ± 4,5 ^A	91,7 ± 8,0 ^B	93,1 ± 6,1 ^{AB}	0,018
Δ SpO ₂ (%)	1,8 ± 4,2	1,1 ± 3,4 ^A	4,4 ± 6,2 ^B	2,6 ± 4,8 ^{AB}	0,048
VEF ₁ (% previsto)	65,5 ± 28,6	69,5 ± 28,3	54,7 ± 26,4	55,4 ± 30,3	0,158
CVF (% previsto)	74,6 ± 23,2	76,4 ± 22,6	67,4 ± 22,7	72,5 ± 28,3	0,490
PI _{máx} (% previsto)	108,3 ± 33,5	110,3 ± 36,9	107,5 ± 24,6	99,1 ± 22,7	0,630
PE _{máx} (% previsto)	105,5 ± 30,4	102,7 ± 29,8	121,8 ± 32,7	102,0 ± 27,8	0,155

Data are expressed as mean ± standard deviation (SD).

TGN = tolerância à glicose normal; IG = intolerância à glicose; DMRFC = diabetes melito relacionado à fibrose cística; n = número de casos, VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF = capacidade vital forçada, PI_{máx} = pressão inspiratória estática máxima, PE_{máx} = pressão expiratória estática máxima, TC6 = teste de caminhada de seis minutos, SpO₂ = saturação periférica de oxigênio, Δ SpO₂ = diferença entre saturação periférica de oxigênio em repouso e no final do TC6; TOTG = teste oral de tolerância à glicose.

Análise de variância para um fator com teste post-hoc de Tukey para as variáveis contínuas: médias são significativamente diferentes se letras diferentes; AB difere significativamente de C e não difere de A ou B.

7. CONCLUSÕES

7.1 GERAL

Como conclusão, este estudo demonstrou que a intolerância à glicose, em pacientes com FC, está associada a um pior escore clínico e a um maior prejuízo na função pulmonar, porém não se associa a distância percorrida no TC6.

7.2 ESPECÍFICAS

- Observou-se correlação negativa significativa entre o nível glicêmico e o escore clínico de Shwachman-Kulczycki. Não se observou associação entre o nível glicêmico e parâmetros nutricionais. Observou-se associação significativa entre o nível glicêmico e a presença de insuficiência pancreática (todos os pacientes com suficiência pancreática tinham tolerância à glicose normal).
- Constatou-se correlação negativa significativa do nível glicêmico com o VEF₁ e com a relação VEF₁/CVF.
- Não houve correlação significativa entre o nível glicêmico e as pressões respiratórias estáticas máximas (PI_{máx} e PE_{máx}).
- Não se verificou correlação significativa entre o nível glicêmico e a distância percorrida no TC6, embora os pacientes com intolerância à glicose tenham apresentado uma maior dessaturação de oxigênio durante o teste.
- A tolerância à glicose não se associou com a presença de *Pseudomonas aeruginosa* nem com a presença de *Burkholderia cepacia* na cultura do escarro, porém se associou com a presença de *Staphylococcus aureus* na cultura do escarro (os pacientes com tolerância normal à glicose tiveram maior frequência dessa bactéria).
- Nos 73 pacientes com FC estudados, foi observada uma prevalência de 71% de tolerância normal à glicose, 15% de intolerância à glicose, 7% de

DMRFC com hiperglicemia de jejum e 7% de DMRFC pós-2h TOTG (sem hiperglicemia de jejum).

8. PERSPECTIVAS

A população de pacientes com FC avaliada nesse estudo transversal deverá ser acompanhada prospectivamente com a finalidade de obter uma estimativa mais completa das alterações na tolerância à glicose ao longo do tempo e para determinar as implicações dessas modificações sobre o estado clínico, função pulmonar e capacidade ao exercício.

O rastreamento de rotina para o diagnóstico precoce da intolerância à glicose já está implantado em nosso Centro de FC. Estratégias para intervenção terapêutica precoce devem ser pesquisadas sob a forma de ensaios clínicos.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ANEXO C – Ficha de Coleta de Dados Gerais

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A pesquisa intitulada “Pré-Diabetes Melito em Pacientes com Fibrose Cística: Características Clínicas, Função Pulmonar e Capacidade ao Exercício” será realizada no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e tem como objetivo verificar a relação existente entre tolerância à glicose (quantidade de açúcar que o corpo consegue absorver), capacidade submáxima de exercício (exercícios de intensidade moderada, como andar apressado) e parâmetros de função pulmonar (através de testes de puxar o ar e assoprar rapidamente) em pacientes das Equipes de Pediatria e de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística.

Todos os participantes do estudo passarão pelos mesmos procedimentos, não havendo diferenciação entre os pacientes. O manovacuômetro é o aparelho que será utilizado para a verificação da força dos músculos da respiração. Para a verificação do peso e da altura será utilizada uma balança com antropômetro. E para verificar a força do aperto de mão será utilizado um aparelho chamado dinamômetro. Será aplicado também um questionário para coletar algumas informações clínicas gerais como a idade e o estado civil.

Os procedimentos para verificação da função do pulmão (espirometria) e os aspectos nutricionais já são realizados regularmente pelo paciente em sua rotina no hospital e não indicam riscos à saúde do paciente. Eventualmente, os pacientes poderão sentir certo desconforto para a realização das mensurações da manovacuometria, onde terão que inspirar (puxar o ar) ou expirar (assoprar) com a maior força possível, sendo um pouco cansativo.

O benefício desta pesquisa é de verificar a tolerância à glicose, as condições de exercício e de força dos músculos respiratórios e os aspectos nutricionais de pacientes com fibrose cística, e poder ter um bom monitoramento da saúde destes pacientes e contribuir para projetos científicos futuros e nas melhorias dos seus tratamentos.

O paciente ficará livre para desistir de seu consentimento, mesmo tendo sido autorizado a participar do estudo por seu responsável, pois a pesquisa só será realizada perante a concordância do responsável e do paciente, podendo este, deixar de participar das atividades propostas em qualquer momento do estudo, tendo sua dignidade respeitada. Se isso ocorrer, o paciente continua com sua rotina normal no ambulatório, não sendo prejudicado por isso.

Os pesquisadores têm a responsabilidade pelo anonimato, privacidade e dignidade dos pacientes participantes do estudo e as informações obtidas servirão para trabalho científico e terão caráter confidencial.

O paciente e seu responsável assumem o compromisso de fornecer informações verdadeiras e atualizadas e também autorizam a realização dos procedimentos necessários para a realização da pesquisa (teste de capacidade submáxima de exercício, de força dos músculos respiratórios, verificação do peso e da altura, espirometria e questionário), ficando ciente de que a pesquisa não trará prejuízos ou riscos. E também serão informados de que não estarão envolvidos com os custos necessários no orçamento da pesquisa.

Pelo presente termo de consentimento, declaro ter sido informado de forma clara e detalhada sobre os objetivos e a justificativa dos procedimentos, dos riscos ou eventual desconforto e benefícios do presente Projeto de Pesquisa, todos citados acima. Assim sendo, autorizo a participação de----- neste projeto de pesquisa.

Pesquisador responsável:

Professor Paulo de Tarso Roth Dalcin

Fone: (51)2101-8241 ou (51)99646612

Este documento foi analisado e revisado pelo Comitê de Ética da instituição que deu origem a essa pesquisa.

Porto Alegre, ____ de _____ 2007.

Assinatura do responsável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A pesquisa intitulada “Pré-Diabete Melito em Pacientes com Fibrose Cística: Características Clínicas, Função Pulmonar e Capacidade ao Exercício” será realizada no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e tem como objetivo verificar a relação existente entre tolerância à glicose (quantidade de açúcar que o corpo consegue absorver), capacidade submáxima de exercício (exercícios de intensidade moderada, como andar apressado) e parâmetros de função pulmonar (através de testes de puxar o ar e assoprar rapidamente) em pacientes das Equipes de Pediatria e de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística.

Todos os participantes do estudo passarão pelos mesmos procedimentos, não havendo diferenciação de grupos. O manovacuômetro será utilizado para a verificação da força dos músculos da respiração. Para a verificação do peso e altura será utilizada uma balança com antropômetro. E para verificar a força do aperto de mão será utilizado um aparelho chamado dinamômetro. Será aplicado também um questionário para coletar algumas informações clínicas gerais como a idade e o estado civil.

Os procedimentos para verificação da função do pulmão e parâmetros nutricionais que serão realizados são medidas já realizadas na rotina hospitalar destes pacientes e não indica riscos a saúde do paciente. Eventualmente, os pacientes poderão sentir certo desconforto para a realização das mensurações da manovacuometria, onde terão que inspirar (puxar o ar) ou expirar (assoprar) com a maior força possível, sendo um pouco cansativo.

O benefício desta pesquisa é de verificar a tolerância a glicose, as condições de exercício e de força dos músculos respiratórios e os aspectos nutricionais de pacientes com fibrose cística, e poder ter um bom monitoramento da saúde destes pacientes e contribuir para projetos científicos futuros e nas melhorias dos seus tratamentos.

O paciente ficará livre para desistir de seu consentimento, podendo deixar de participar das atividades propostas em qualquer momento do estudo. Se isso ocorrer, o paciente continua com sua rotina normal no ambulatório, não sendo prejudicado por isso.

Os pesquisadores têm responsabilidade pelo anonimato e privacidade dos pacientes participantes do estudo e as informações obtidas servirão para trabalho científico e terão caráter confidencial.

O paciente assume o compromisso de fornecer informações verdadeiras e atualizadas e também autoriza a realização dos procedimentos necessários para a realização da pesquisa (teste de força dos músculos respiratórios, verificação do peso e da altura, espirometria e questionário), ficando ciente de que a pesquisa não trará prejuízos ou riscos.

Os participantes terão garantia de resposta a todo e qualquer esclarecimento de dúvidas a respeito dos objetivos do trabalho ou outros assuntos relacionados à pesquisa. E também serão informados de que não estarão envolvidos com os custos necessários no orçamento da pesquisa.

Pelo presente termo de consentimento, declaro ter sido informado de forma clara e detalhada sobre os objetivos e a justificativa dos procedimentos a que serei submetido, dos riscos ou eventual desconforto e benefícios do presente Projeto de Pesquisa, todos citados acima.

Pesquisador responsável:

Professor Paulo de Tarso Roth Dalcin

Fone: (51)2101-8241 ou (51)99646612

Este documento foi analisado e revisado pelo Comitê de Ética da instituição que deu origem a essa pesquisa.

Porto Alegre, ____ de _____ 2007.

Assinatura do paciente

FICHA DE COLETA DE DADOS GERAIS

1. Número do caso: _____
 2. Número do registro: _____
 3. Nome: _____
 4. Data da avaliação: __/__/__
 5. Sexo: (1) masculino; (2) feminino
 6. Data de nascimento: _____
 7. Idade: _____ anos
 8. Etnia: (1) caucasóide; (2) não-caucasóide
 9. Estado civil: (1) solteiro; (2) casado; (3) separado ou divorciado
 10. Estudante: (1) sim; (2) não
 11. Trabalha: (1) sim, turno integral; (2) sim, meio turno; (3) não
 12. Idade do diagnóstico de fibrose cística: _____ anos
 13. Avaliação nutricional:
 - a) Peso: _____ Kg
 - b) Altura: _____ m
 - c) Índice de massa corporal (IMC): _____ kg/m²
- (1) Eutróficos (2) Risco Nutricional (3) Desnutridos

d) DCT: _____ mm

e) DCT: _____ percentil

(1) Normal (2) Depleção leve (3) Depleção moderada (4) Depleção grave

f) CMB: _____ cm

g) CMB: _____ percentil

(1) Normal (2) Depleção leve (3) Depleção moderada (4) Depleção grave

14. Escore de Shwachman:

a) Atividade geral: _____

b) Exame físico: _____

c) Nutrição: _____

d) Exame radiológico do tórax: _____

e) Escore total: _____

15. Espirometria (data): __/__/__

a) CVF: _____ litros

b) CVF: _____ % do previsto

c) VEF₁: _____ litros

d) VEF₁: _____ % do previsto

e) VEF₁/CVF: _____

f) VEF₁/CVF: _____ % do previsto

16. Escore Radiológico de Brasfield

a) alçapamento de ar (0 a 4): _____

b) acentuação de paredes brônquicas (0 a 4): _____

c) lesões císticas ou nodulares pequenas (0 a 4): _____

d) lesões extensas do espaço aéreo (0 a 4): _____

e) gravidade geral (0 a 5): _____

f) escore total (25 – total de pontos): _____

17. Pressões Respiratórias Estáticas Máximas

	PI máx (cmH ₂ O)	PE máx (cmH ₂ O)
1º medida		
2º medida		
3º medida		

18. TC6 minutos

	Valores basais	Final do teste
PA (mmHg)		
Frequência cardíaca		
Frequência respiratória		
Dispnéia (Escala de Borg)		
Fatiga (Escala de Borg)		
SpO ₂ (%)		

N° voltas: _____ voltas

Metragem da última volta: _____ m

Total da distância percorrida: _____ m

Interrupção ou pausa antes do final do teste? (1) Sim (2) Não

Motivo: _____

19. Teste Oral de Tolerância à Glicose:

(1) TOTG < 140 mg% - normal

(2) TOTG entre 140 – 200 mg% - pré-diabete melito

(3) TOTG > 200mg% - diabete melito