

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

**ESTADO NUTRICIONAL E FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE  
CÍSTICA**

**MÍRIAM ISABEL SOUZA DOS SANTOS SIMON**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil  
2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS:

**ESTADO NUTRICIONAL E FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE  
CÍSTICA**

**MÍRIAM ISABEL SOUZA DOS SANTOS SIMON**

**Orientador: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto**

A apresentação da dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil  
2006

## DEDICATÓRIA

*A Deus, porque por mais pesquisas realizadas, resta sempre a certeza de que há muito mais a ser descoberto.*

## AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo **Tiago Chanan Simon**,  
por ter aprendido a “viver sem mim”.

Aos meus pais **Athos e Zeli**,  
por terem me ensinado a não desistir.

A colega **Michele Drehmer**,  
pela amizade, participação e dedicação na pesquisa.

Ao Professor **Fernando Antônio de Abreu e Silva**  
com quem aprendo todo dia sobre Fibrose Cística.

Ao Professor **Marcelo Goldani**,  
pela disponibilidade e pelas discussões da análise estatística.

Ao Professor **Sérgio Menna Barreto**  
pela oportunidade e confiança.

A **Anneliese Hoffmann, Claudio Ricachinewsky,**  
**Elenara Andrade e Isabella Scattolin**  
pelo apoio e experiências compartilhadas no dia a dia.

As acadêmicas **Lícia Seibt, Camila Moura e Camila Córrea**  
pelo apoio e colaboração.

Aos **pacientes** e seus **pais**,  
pela coragem e exemplo nas vitórias e derrotas de suas trajetórias.

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                                  | <b>16</b> |
| 2.1 HISTÓRICO .....  | 17        |
| 2.2 EPIDEMIOLOGIA .....  | 18        |
| 2.3 GENÉTICA .....   | 20        |
| 2.4 PATOGENIA.....   | 21        |
| 2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....                                     | 22        |
| 2.5.1 Manifestações respiratórias .....                              | 24        |
| 2.5.2 Manifestações gastrointestinais.....                           | 26        |
| 2.5.2.1 <i>Pâncreas exócrino</i> .....                               | 28        |
| 2.5.2.2 <i>Pâncreas endócrino</i> .....                              | 30        |
| 2.6 OUTRAS MANIFESTAÇÕES .....                                       | 31        |
| 2.7 NUTRIÇÃO .....   | 32        |
| 2.7.1 Nutrição e má-absorção.....                                    | 33        |
| 2.7.2 Nutrição e desequilíbrio energético .....                      | 34        |
| 2.7.3 Nutrição e crescimento .....                                   | 37        |
| 2.7.4 Nutrição e sobrevida .....                                     | 38        |
| 2.7.5 Nutrição e função pulmonar.....                                | 39        |
| 2.7.5.1 <i>Estudos de nutrição e função pulmonar</i> .....           | 40        |
| 2.7.5.2 <i>Intervenção nutricional na FC e função pulmonar</i> ..... | 42        |
| <b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>   | <b>43</b> |
| <b>4 OBJETIVOS .....</b>   | <b>45</b> |
| 4.1 OBJETIVO GERAL.....  | 46        |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                      | 46        |
| <b>5 PACIENTES E MÉTODOS.....</b>                                    | <b>47</b> |
| 5.1 DELINEAMENTO .....   | 48        |
| 5.2 POPULAÇÃO .....  | 48        |

|  |            |
|--|------------|
| 5.3 AMOSTRA .....  | 49         |
| 5.3.1 Cálculo do tamanho da amostra .....  | 49         |
| 5.3.2 Critérios de inclusão .....  | 49         |
| 5.3.3 Critérios de exclusão .....  | 49         |
| 5.3.4 Coleta de dados.....   | 50         |
| 5.4 LOGÍSTICA.....   | 50         |
| 5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....  | 54         |
| 5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....   | 55         |
| <b>6 REFERÊNCIAS .....</b>   | <b>56</b>  |
| <b>7 ARTIGO - ESTADO NUTRICIONAL E FUNÇÃO PULMONAR DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.....</b> | <b>64</b>  |
| RESUMO.....  | 66         |
| INTRODUÇÃO.....  | 67         |
| PACIENTES E MÉTODOS.....   | 68         |
| RESULTADOS .....   | 71         |
| DISCUSSÃO.....   | 74         |
| AGRADECIMENTOS.....  | 82         |
| <b>8 PAPER – NUTRITIONAL STATUS AND PULMONARY FUNCTION IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS .....</b> | <b>91</b>  |
| ABSTRACT.....  | 93         |
| INTRODUCTION .....   | 94         |
| PATIENTS AND METHODS.....  | 94         |
| RESULTS .....  | 98         |
| DISCUSSION .....   | 101        |
| ACKNOWLEDGMENTS .....  | 108        |
| REFERENCES .....   | 109        |
| <b>ANEXO .....</b>   | <b>117</b> |
| ANEXO A - Ficha de Dados .....   | 118        |
| ANEXO B - Registro Alimentar de 3 dias .....   | 119        |
| ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....                                   | 121        |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|               |   |  |
|---------------|---|--|
| AMP           | – | Adenosina monofosfato                                      |
| Ca            | – | Cálcio   |
| CB            | – | Circunferência do braço                                    |
| cm            | – | centímetro   |
| CMB           | – | Circunferência muscular do braço                           |
| CFTR          | – | <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> |
| CVF           | – | Capacidade Vital Forçada                                   |
| $\Delta$ F508 | – | Deleção da Fenilalanina na posição 508                     |
| DCT           | – | Dobra cutânea triçiptal                                    |
| DM            | – | <i>Diabetes mellitus</i>                                   |
| DNA           | – | Ácido desoxirribonucleico                                  |
| E/I           | – | Estatura/Idade   |
| ES            | – | Escore de Shwachman  |
| FC            | – | Fibrose Cística  |
| FIPE          | – | Fundo de Incentivo a Pesquisa                              |
| Fe            | – | Ferro  |
| g             | – | Gramas   |
| GER           | – | Gasto energético em repouso                                |
| HCl           | – | Ácido clorídrico   |

|                  |   |  |
|------------------|---|--|
| IL               | – | Interleucina                                     |
| IMC              | – | Índice de massa corpórea                         |
| IP               | – | Insuficiência pancreática                        |
| K                | – | Potássio   |
| Kg               | – | Quilograma                                       |
| mg/dL            | – | Miligramma por decilitro                         |
| mL               | – | mililitro  |
| mm               | – | milímetro  |
| MRSA             | – | <i>Staphilococcus aureus</i> metilina resistente |
| NCHS             | – | <i>National Center for Health Statistics</i>     |
| P                | – | Fósforo  |
| PIMC             | – | Percentil IMC                                    |
| P/E              | – | Peso/estatura                                    |
| % P/E            | – | Percentual do peso para estatura                 |
| P/I              | – | Peso/Idade                                       |
| PO <sub>2</sub>  | – | Pressão parcial de Oxigênio                      |
| RDA              | – | <i>Recommended Dietary Allowances</i>            |
| RGE              | – | Refluxo gastroesofágico                          |
| RNA              | – | Ácido ribonucleico                               |
| RS               | – | Rio Grande do Sul                                |
| SAS              | – | <i>Statistical Analysis System</i>               |
| SPSS             | – | <i>Statistical Package for Social Sciences</i>   |
| TNF $\alpha$     | – | Fator de necrose tumoral                         |
| VEF <sub>1</sub> | – | Volume expiratório forçado no primeiro segundo   |
| ZEI              | – | <i>escore Z Estatura/Idade</i>                   |
| Zn               | – | Zinco  |
| ZPI              | – | <i>escore Z Peso/Idade</i>                       |



## LISTA DE FIGURAS

### Figura da revisão de literatura

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Fatores interdependentes que podem aumentar risco de déficit energético, perda de peso e deterioração da função pulmonar. .... | 35 |
|---|----|

### Figuras do artigo em português

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Scatterplot do VEF1 predito vs Percentil IMC ..... | 89 |
| Figura 2 - Scatterplot do VEF1 predito vs Albumina.....       | 90 |

### Figura do artigo em inglês

|  |     |
|--|-----|
| Figure 1 - Scatterplot of predicted FEV1 v. Percentile BMI ..... | 115 |
| Figure 2 - Scatterplot of predicted FEV1 v Albumin.....          | 116 |

## LISTA DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| Quadro 1 - Manifestações clínicas predominantes na FC..... | 23 |
| Quadro 2 - Desequilíbrio energético em FC .....            | 33 |

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas da revisão de literatura

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Incidência de FC em diversos países .....  | 19 |
| Tabela 2 - Características da população de pacientes com FC em Boston e Toronto em 1982 ..... | 39 |
| Tabela 3 - Escore de Schwachman .....   | 52 |

### Tabelas do artigo em português

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1 - Características nutricionais dos pacientes com FC..... | 87 |
| Tabela 2 - Regressão linear múltipla preditora de VEF1 .....      | 88 |

### Tabelas do artigo em inglês

|  |     |
|--|-----|
| Figure 1 - Scatterplot of predicted FEV1 v. Percentile BMI ..... | 115 |
| Figure 2 - Scatterplot of predicted FEV1 v Albumin.....          | 116 |

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a associação do estado nutricional com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) em pacientes com Fibrose Cística. Avaliar níveis séricos de albumina, condição sócio-econômica e colonização bacteriana com o VEF<sub>1</sub>.

**Métodos:** Estudo transversal prospectivo, realizado com 85 pacientes com Fibrose Cística de seis a dezoito anos. Os fatores em estudo foram estado nutricional, níveis séricos de albumina, condições sócio-econômicas e colonização bacteriana. O desfecho clínico avaliado foi VEF<sub>1</sub>.

**Resultados:** O VEF<sub>1</sub> foi associado significativamente com percentual Peso/Estatura, percentil de Índice de massa corpórea (IMC), albumina, colonização por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA), insuficiência pancreática e anos de escolaridade da mãe. A análise de regressão demonstrou que, controlado os demais fatores, apresentar o IMC menor que Percentil 10 está associado a uma queda do VEF<sub>1</sub> de 25,58% e ter uma albumina menor ou igual a 4,1mg/dL equivale a uma diminuição de 18,6% no VEF<sub>1</sub>. Ser colonizado por MRSA equivale a uma redução de 14,4 % no VEF<sub>1</sub>. Colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, sexo e anos de estudo da mãe não foram estatisticamente significativos. Albumina de 4,25 mg/dL foi associada como preditora de VEF<sub>1</sub> 60% com uma sensibilidade de 76,9% e a especificidade de 72,2% e com uma acurácia de 85,7%.

**Conclusões:** Os resultados desse estudo permitem concluir que IMC abaixo do percentil 10 é fator preditivo de redução de VEF<sub>1</sub>. Contudo, a relação causal entre estado nutricional e função pulmonar não está completamente elucidada.

**Palavras chave:** fibrose cística, estado nutricional, função pulmonar.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the association between nutritional status and forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) in Cystic Fibrosis patients. To evaluate serum albumin levels, socioeconomic status and bacterial colonization with FEV<sub>1</sub>.

**Methods:** Prospective cross-sectional study, performed on 85 cystic fibrosis patients aged six to 18 years. The factors studied were nutritional status, serum albumin levels, socioeconomic status and bacterial colonization. The clinical outcome evaluated was expiratory volume at the first second – FEV<sub>1</sub>.

**Results:** FEV<sub>1</sub> was significantly associated with percentage of ideal body weight, body mass index (BMI) percentiles, albumin, colonization with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), pancreatic failure and mother's years of schooling. Regression analysis showed that if the other factors were controlled, presenting a BMI less than a 10<sup>th</sup> percentile is associated with a 25.58% drop in FEV<sub>1</sub>, and albumin less than or equal to 4, mg/dL, is equivalent to a 18.6% reduction in FEV<sub>1</sub>. Being colonized by MRSA is the equivalent to a 14.4% reduction in FEV<sub>1</sub>. Colonization by *Pseudomonas aeruginosa*, sex and mother's years of schooling were not statistically significant. Albumin at 4.25 mg/dL was associated as predictive of FEV<sub>1</sub> 60% with a 76.9% sensitivity and 72.2% specificity, and an 85.7% accuracy.

**Conclusions:** According to the results of this study, BMI below the 10th percentile is a predictive factor for FEV<sub>1</sub>. However, the causal relationship between nutritional status and pulmonary function has not yet been fully explained..

**Key words:** cystic fibrosis, nutritional status, pulmonary function

---

---

## 1 INTRODUÇÃO

---

---

## 1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é a doença genética de caráter autossômico recessivo mais comum na raça branca, sem descartar possíveis manifestações em outros grupos étnicos. É multissistêmica, conceituada como uma disfunção epitelial exócrina. O defeito compromete a proteína reguladora da condutância trans-membrana, o que resulta em um aumento na viscosidade das secreções glandulares e diminuição do clearance mucociliar<sup>1</sup>.

É caracterizada por doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica, de evolução progressiva para *cor pulmonale*, insuficiência pancreática com má digestão e má absorção, e conseqüente desnutrição secundária e níveis anormalmente elevados de eletrólitos no suor<sup>2</sup>.

O quadro respiratório é apontado como a causa mais comum de morte. A deterioração pulmonar progressiva decorre de inflamação, retenção de muco, infecção crônica por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, hiper-reatividade brônquica, hiperinsuflação, instabilidade e obstrução das vias aéreas<sup>3</sup>.

O controle das infecções pulmonares é parte importante do conjunto de cuidados, assim como a correção do defeito de má absorção e o suporte nutricional<sup>1</sup>. O suporte nutricional tem uma importante relação com a evolução da doença pulmonar a longo prazo, estando relacionado com a qualidade de vida e a sobrevivência.

A função pulmonar e o estado nutricional possuem íntima correlação<sup>4,5</sup> sendo que a acentuada perda de peso pode levar à diminuição de massa magra, com conseqüências sobre os músculos respiratórios e elasticidade pulmonar. A desnutrição ainda leva a uma diminuição da atividade física, da tolerância ao exercício e conduz a uma deterioração da função imunológica e a um déficit de antioxidantes que favorece o estabelecimento de um estado de infecção e inflamação<sup>6</sup>.

A progressão da doença pulmonar eleva o requerimento energético pelo aumento do trabalho respiratório devido à obstrução progressiva do fluxo aéreo. O processo inflamatório e as infecções recorrentes são responsáveis pela liberação de citocinas pró-inflamatórias que contribuem com a elevação do gasto energético basal. O aumento da necessidade energética, juntamente com a diminuição da ingestão proporcionada pelo estado inflamatório crônico, favorece a perda de peso e a desnutrição<sup>7</sup>.

Um estudo longitudinal que avaliou a associação entre estado nutricional e função pulmonar em FC demonstrou que pacientes que apresentavam uma queda de 5% no índice Peso/Estatura em um período de um ano apresentavam, concomitantemente, perda de 16,5% no volume expiratório forçado no primeiro segundo<sup>8</sup>. Diversos outros estudos realizados em países desenvolvidos têm mostrado a relação entre desnutrição e progressão da doença pulmonar, sem, contudo estabelecer a relação causal<sup>7,9,10</sup>.

Praticamente não existem estudos no Brasil e em países em desenvolvimento relacionando estado nutricional com função pulmonar e associando com outras variáveis como condições socioeconômicas. A associação entre função pulmonar e estado nutricional em pacientes com FC colonizados por *Staphylococcus aureus* metilicina resistente, também, necessita ser elucidada.



---

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

---

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 HISTÓRICO

Desde os séculos XVIII e XIX já são descritos relatos do folclore europeu associando o suor salgado com morte precoce (“the child will soon die, whose brow tastes salty when kissed”). No entanto, o conhecimento da fisiopatologia e epidemiologia da FC foram progressivamente conhecidos no século XX.

Em 1905, Landsteiner fez a primeira descrição anátomo-patológica da FC em recém-nascido falecido no quinto dia por íleo meconial relacionando-o com insuficiência pancreática exócrina<sup>11</sup>.

Em 1936, Fanconi descreveu o caso de uma criança com síndrome celíaca com alterações pancreáticas e que apresentava sintomas pulmonares e intestinais, e cuja necropsia revelou bronquectasias e fibrose cística do pâncreas<sup>12</sup>.

Em 1938, Dorothy Andersen descreveu as características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas da FC<sup>13</sup>.

Farber, em 1944, propôs a hipótese de que o muco espesso era consequência de estímulo excessivo parassimpático e que a secreção anômala assim produzida era

responsável pelas lesões pulmonares e pancreáticas, designando pela primeira vez o termo “mucoviscidose”<sup>14</sup>.

Durante o verão intenso de Nova York, em 1951, Di Sant’ Agnese e colaboradores (1953) observaram que um número significativo de pacientes com FC foram internados com “prostração térmica”, atribuindo tal fato à perda excessiva de sal no suor. Essa observação tornou-se marco no desenvolvimento do teste diagnóstico e orientou o estudo das células secretórias e glândulas exócrinas<sup>15</sup>.

Em 1956, Shwachman et al., realizaram um trabalho analisando testes de função pancreática, uso de antibióticos e flora bacteriana na FC<sup>16</sup>, e em 1958, Shwachman & Kulczycki, elaboraram um escore para avaliação da gravidade da doença<sup>17</sup>.

Gibson & Cooke, em 1959 padronizaram a coleta do suor estimulada pela iontoforese com pilocarpina que é o padrão áureo para o diagnóstico de FC até hoje<sup>18</sup>.

Em 1983, Quinton et al. descobriram o defeito do íon cloro nas células epiteliais dos ductos das glândulas sudoríparas dos pacientes<sup>19</sup>.

E em 1985, o gene da FC foi finalmente, localizado no cromossomo 7<sup>20,21</sup>.

A partir de então os estudos focaram-se no tratamento ideal e seu caráter interdisciplinar a fim de assegurar uma evolução mais favorável a essa doença.

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

A FC é uma doença genética com incidência variável de acordo com a população estudada, sendo razoável a incidência de 1:2500 nascidos vivos caucasóides. A Tabela 1 mostra a incidência de FC em diversos países.

Tabela 1 – Incidência de FC em diversos países

| PAÍS            | INCIDÊNCIA      | REFERÊNCIA   |
|-----------------|-----------------|--|
| Irlanda         | 1:2000          | O´REILLY (1974) <sup>22</sup>                            |
| Austrália       | 1:2500          | ALLAN (1980) <sup>23</sup>                               |
| Reino Unido     | 1:2500          | DODGE (1993) <sup>24</sup>                               |
| União Soviética | 1:2500          | TEM KATE (1977) <sup>25</sup>                            |
| Turquia         | 1:3000          | GURSON (1973) <sup>26</sup>                              |
| Nova Zelândia   | 1:3000          | BECROFT (1968) <sup>27</sup>                             |
| França          | 1:2000 – 1:3500 | FEINGOLD(1974) <sup>28</sup> ;GILLY (1971) <sup>29</sup> |
| Holanda         | 1:3500          | TEM KATE (1977) <sup>25</sup>                            |
| Estados Unidos  | 1:2000 – 1:4000 | TEM KATE (1977) <sup>25</sup>                            |
| Alemanha        | 1:4000          | MACHILL (1990) <sup>30</sup>                             |
| Dinamarca       | 1:4500          | NIELSEN (1972) <sup>31</sup>                             |
| Canadá          | 1:5000          | TEM KATE (1977) <sup>25</sup>                            |
| Israel          | 1:5000          | LEVIN (1963) <sup>32</sup>                               |
| Checoslováquia  | 1:5500          | BRUNECHY (1972) <sup>33</sup>                            |
| Suécia          | 1:8000          | SELANDER (1962) <sup>34</sup>                            |
| Itália          | 1:15000         | ANTONELLI (1970) <sup>35</sup>                           |
| Finlândia       | 1:40000         | NEVANLINNA (1972) <sup>36</sup>                          |

No Brasil, os estudos realizados por Raskin et al. (1993) estimam uma incidência variável, conforme região geográfica e grau de miscigenação das populações; 1:10000 nascidos vivos caucasóides no Sudeste e 1:2000 nos estados do Sul<sup>37</sup>.

Em Porto Alegre, estudo de Maróstica et al. (1995) encontrou uma incidência de 1:2560 de origem caucasiana<sup>38</sup>.

### 2.3 GENÉTICA

A FC é uma doença genética autossômica recessiva, cujo gene localiza-se no braço longo do cromossomo 7, no locus q31, formado por 250 quilobases de DNA, com 27 exons, e tem a propriedade de codificar um RNAm de 6,5 quilobases, que transcreve uma proteína transmembrana, reguladora de transporte iônico, composta por 1480 aminoácidos, conhecida como CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). O longo filamento da CFTR, numa adaptação conformacional, por aposição em alças, forma um verdadeiro canal<sup>39</sup>. Nessa disposição transmembrana, esse canal direciona e regula os fluxos bidirecionais de água e cloro, no sentido do ambiente intracelular para o extracelular e vice-versa.

Já foram identificadas mais de 1000 mutações relacionadas com a FC, determinando uma grande variabilidade na apresentação e evolução da doença<sup>40</sup>. A mutação mais freqüentemente encontrada ocorre por uma deleção de três pares de bases, acarretando a perda de um aminoácido (fenilalanina) na posição 508 ( $\Delta F508$ ) da proteína CFTR, o que impede seu funcionamento adequado. Aproximadamente 70% dos cromossomos de FC, no norte da Europa, têm a mutação  $\Delta F508$ <sup>41</sup>. No Brasil, Martins, Ribeiro e Costa (1993) encontraram 33% em São Paulo<sup>42</sup>, e Raskin et al. (1993) identificaram 49% no Rio Grande do Sul, 27% em Santa Catarina e 52% em São Paulo<sup>37</sup>.

Tsui et al. (1995)<sup>43</sup> classificaram as mutações CFTR em quatro classes, posteriormente Kerem & Kerem (1996) adicionaram a quinta classe a essa classificação<sup>44</sup>:

1. Há um defeito de processamento ou trânsito intracelular da proteína. É o que ocorre com a mutação  $\Delta F508$ .
2. Ocorre um processamento correto da CFTR e uma correta incorporação desta na membrana celular. O canal resultante, porém, falha em abrir em resposta ao

AMP-cíclico, resultando em um aparente defeito na regulação dependente da fosforilação e/ou ATP.

3. A CFTR é normalmente processada e incorporada, mas, apesar de responder ao AMP-cíclico, apresenta defeito nas propriedades de condução do cloro.
4. Ocorre síntese protéica defeituosa por alteração no processo do RNA, desta forma não ocorre produção ou incorporação da CFTR.
5. O processamento da CFTR é normal, porém em quantidade reduzida.

## 2.4 PATOGENIA

A FC é de grande heterogeneidade clínica, mas todo paciente apresenta algum grau de: a) concentrações alteradas de eletrólitos nas secreções orgânicas, sendo a mais notável a alteração de cloreto e sódio no suor, b) aumento da viscosidade das secreções das glândulas mucosas com obstrução de ductos e canalículos, levando a perdas funcionais inflamatórias e fibróticas progressivas nos órgãos de secreção exócrina, e c) susceptibilidade aumentada do trato respiratório a um grupo de bactérias, particularmente *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*<sup>45</sup>.

A presença de dois alelos com mutações no gene da FC provoca ausência de atividade, ou funcionamento parcial da CFTR, causando redução na excreção do cloro e aumento da eletronegatividade intracelular, resultando em maior fluxo de sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente, de água para a célula por ação osmótica. Ocorre então, desidratação das secreções mucosas e aumento da viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos, que se acompanha de reação inflamatória e posterior processo de fibrose<sup>46</sup>.

## 2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A distribuição multissistêmica do defeito básico de ordem genética confere à enfermidade extensa variabilidade clínica de acordo com os órgãos ou tecidos glandulares exócrinos envolvidos. As áreas críticas envolvidas referem-se:

- a) área respiratória que é considerada a mais crítica em severidade e letalidade;
- b) área digestiva na qual destacam-se o envolvimento do pâncreas exócrino, a má-absorção com esteatorréia e creatorréia além do indicador clínico precoce, o íleo meconial;
- c) área nutricional que sofre a sobrecarga de um dispêndio calórico e hipercatabólico;
- d) secreção anormal de eletrólitos no suor, marca característica da enfermidade; a depleção eletrolítica, levando à desidratação aguda pelo calor;
- e) comprometimento do aparelho reprodutor masculino e feminino.

O quadro a seguir enumera os principais comprometimentos da FC:

|   |  |
|---|--|
| <b>I. Secreções Viscosas</b>                                  |  |
| 1. Gastrointestinais  |  |
| • Íleo Meconial   | - obstrutivo<br>- volvo<br>- peritonite<br>- atresia ileal   |
| • Equivalentes do íleo meconial                               | - massas fecais<br>- obstrução   |
| 2. Pancreáticas   |  |
| • Insuficiência Pancreática                                   | - desnutrição  |
| • Má digestão e má absorção                                   |  |
| • Diabetes  |  |
| 3. Hepatobiliares   |  |
| • Vesícula biliar atrofica                                    |  |
| • Litíase vesicular   |  |
| • Cirrose biliar focal  |  |
| • Hipertensão porta   |  |
| • Varizes esofagianas   |  |
| • Hiperesplenismo   |  |
| 4. Doenças Respiratórias                                      |  |
| • Aparelho Respiratório Superior                              | - sinusopatia<br>- polipose nasal  |
| • Aparelho Respiratório Inferior                              | - atelectasia<br>- enfisema<br>- infecção<br>- broncopneumonia<br>- bronquiectasias<br>- insuficiência cardíaca congestiva               |
| 5. Órgãos Reprodutores  |  |
| • Mulher  | - aumento da viscosidade do muco vaginal<br>- decréscimo da fertilidade  |
| • Homem   | - defeito no desenvolvimento dos ductos Wolffianos<br>- esterilidade<br>- ausência dos canais deferentes, epidídimo e vesículas seminais |
| <b>II. Secreções Serosas</b>                                  |  |
| • Depleção de eletrólitos por perda excessiva através do suor |  |
| • Choque pelo calor   |  |
| <b>III. Outros eventos</b>                                    |  |
| • Hipertrofia de glândulas salivares                          |  |
| • Refluxo gastroesofágico                                     |  |
| • Prolapso retal  |  |

Fonte: baseado em Shwachman e Grand (1978)<sup>47</sup>

### Quadro 1 - Manifestações clínicas predominantes na FC



### 2.5.1 Manifestações respiratórias

Embora FC seja uma doença genética afetando células epiteliais de múltiplos órgãos, é o trato respiratório que está associado a maior morbidade. A falência respiratória é a causa de morte em mais de 95% dos casos <sup>48</sup>.

A anormalidade do canal e transporte iônico já está presente ao nascimento, porém os pulmões são estéreis e normais ao exame macro e microscópico. O acometimento do aparelho respiratório é progressivo e de intensidade variável, sendo as alterações secundárias a dois fenômenos importantes: obstrução generalizada da via respiratória periférica por excesso de muco e uma suscetibilidade muito aumentada do aparelho respiratório às infecções <sup>46</sup>.

No epitélio respiratório, o transporte eletrolítico é controlado pelo canal CFTR-Cloro e pela taxa de transporte de Sódio que é 2 a 3 vezes maior que a observada em epitélios sem FC. Estas alterações contribuem para que haja alterações no volume e composição anormais do fluido periciliar, o que por sua vez, diminui a depuração da árvore brônquica, contribuindo para a patogenia da doença <sup>49</sup>.

As alterações iniciais ocorrem nas pequenas vias aéreas com progressão para as vias maiores. A manifestação mais precoce, precedida por hiperplasia e hipertrofia de glândulas mucosas, é a obstrução das pequenas vias aéreas por secreções excessivas. Esta alteração leva ao colapso de algumas áreas e a hiperinsuflação de outras, por mecanismo valvular. Com a cronificação do processo inflamatório, em especial pela participação da infecção, surgindo bronquiolite e bronquite, as secreções ficam mais espessas, as paredes das vias aéreas se tornam infiltradas por células inflamatórias e progressivamente espessadas. A estagnação das secreções e as atelectasias crônicas são sítios de proliferação bacteriana que podem evoluir para quadros mais graves com

bronquiectasias, quando ocorre destruição da arquitetura brônquica, pneumonia, formação de abscessos e fibrose. A metaplasia escamosa do epitélio, que se acompanha de diminuição dos cílios, é uma anormalidade progressiva que dificulta ainda mais a depuração mucociliar. Em etapas mais avançadas da doença, podem se observar enfisema, pneumotórax e cor pulmonale. O enfisema é do tipo obstrutivo, sendo o enfisema clássico relativamente raro. A inflamação crônica e as bronquiectasias levam as anastomoses entre artérias pulmonares e brônquicas, que estão aumentadas em tamanho e tortuosas, predispondo à ocorrência de hemoptise. Adicionalmente, ocorre hipertrofia das artérias e arteríolas pulmonares e um aumento da espessura das paredes das veias, relacionadas basicamente à hipóxia crônica<sup>46,47,50</sup>.

As alterações vasculares, especialmente nos casos mais avançados, culminam com o desenvolvimento de cor pulmonale, associado a mau prognóstico<sup>46</sup>.

Sob o ponto de vista fisiológico, a fibrose cística pode ser compreendida como uma combinação variável de obstrução das vias aéreas periféricas com instabilidade da parede das grandes vias aéreas em função das bronquiectasias<sup>51</sup>.

Paralelamente à hipersecreção de muco e também a uma provável alteração do mecanismo mucociliar, há colonização do trato respiratório inferior por diversas bactérias: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*.

A resposta do organismo à infecção crônica expressa-se pelo aumento da produção de imunoglobulina G específica que não elimina a bactéria, mas combina-se com antígeno bacteriano formando imunocomplexo que promove reação inflamatória contínua. A liberação de citocinas e mediadores inflamatórios causa influxo maciço de neutrófilos polimorfonucleares para o local da inflamação que não são efetivos na fagocitose e liberam proteases e radicais de oxigênio<sup>48</sup>.

A presença de neutrófilos em número elevado causa liberação de elastase e grande quantidade de DNA no muco, bem como o aparecimento de substâncias pró-inflamatórias, interleucina (IL)1, IL6, IL8, fator de necrose tumoral (TNF), que têm sido identificadas no escarro dos pacientes com FC<sup>46</sup>.

### 2.5.2 Manifestações gastrointestinais

Todo o epitélio mucoso do tubo digestivo, ainda na fase intrauterina, encontra-se recoberto por uma camada de secreção mucosa mais espessa e viscosa que a habitual. As células caliciformes podem apresentar-se abarrotadas de muco, do fundo da cripta a luz. As glândulas duodenais de Brünner repetem esses mesmos aspectos. No entanto, a arquitetura dos vilos e microvilos do intestino delgado mantêm-se apta a absorver. Aliás, a má-absorção na FC, segundo classificação de Campos (1993)<sup>52</sup> é predominantemente ocasionada pela disfunção a nível pré-epitelial e decorre da rejeição de nutrientes não hidrolisados na luz pela insuficiente secreção pancreática. Ao longo do trajeto do delgado, a secreção de muco espesso que escoia sobretudo das células caliciformes e das glândulas duodenais de Brünner, desloca-se lentamente na luz em direção ao íleo terminal. Tal deslocamento é provavelmente auxiliado pelos complexos motores interdigestivos e, no íleo terminal, o muco espesso ultrapassa a válvula íleocecal com relativa lentidão<sup>53</sup>.

O íleo meconial está presente em cerca de 10% a 20 % dos pacientes. Apresenta-se nos primeiros dias de vida como um quadro de obstrução intestinal. É causado por mecônio espesso, com conteúdo hídrico diminuído e com aumento de dissacarídeos, albumina e de viscosidade, associados à secreção anormal de mucoproteínas pelas células caliciformes do intestino delgado durante a vida intra-uterina <sup>48,54</sup>. A maioria dos diagnósticos de íleo meconial (90%) é relativa à FC<sup>46</sup>.

A síndrome da obstrução do intestino distal, também conhecida como equivalente do íleo meconial, ocorre em crianças maiores e em adultos com insuficiência pancreática. Manifesta-se por cólicas abdominais conseqüentes a uma oclusão ou suboclusão, que, por sua vez, é ocasionada pela presença de massas de muco entérico espesso e de resíduo fecal. A obstrução se verifica ao nível de íleo terminal ou cólon ascendente <sup>53,54,55</sup>.

Em cerca de 20% a 25 % dos pacientes pode ocorrer, no curso clínico da enfermidade, o prolapso retal, mas se apresenta freqüentemente entre 6 meses a 3 anos de idade. Ele depende de vários componentes que se associam e atuam no mecanismo de defecação. A diarréia crônica, a má nutrição e a hipoproteinemia concorrem para a hipotonia da musculatura esfinteriana anal. Acrescenta-se a isso o aumento da freqüência de evacuações e da pressão intrabdominal secundária, decorrente do tossir e da hiperinsuflação dos pulmões. O prolapso retal com certa freqüência pode se repetir <sup>48,53</sup>.

Dentro das disfunções digestivas que incidem na FC o refluxo gastroesofágico é registrado em 20% a 25 % dos pacientes e atua como um fator importante, quer na desnutrição do paciente, quer no comportamento da afecção pulmonar. Alterações no tônus do esfíncter esofágico inferior por aumento da pressão intra-abdominal nos episódios de tosse, parecem ser a causa principal do refluxo e da esofagite persistente <sup>53,56,57</sup>.

Embora possa surgir em qualquer fase da FC, o comprometimento hepato-biliar é mais comum nos pacientes mais idosos, adolescentes e adultos. A esteatose hepática ocorre em 30% a 60% dos pacientes mais velhos, sem manifestações clínicas, e é relacionada ao grau de desnutrição. Pode ocorrer ainda como manifestação hepática uma cirrose biliar focal, que é patognomônica de FC e ocorre em 10% a 25% dos casos e cirrose biliar multilobular que ocorre em 2% a 10% dos adolescentes e adultos<sup>45</sup>. A secreção anormal de íons pelo epitélio das vias biliares leva ao aumento da viscosidade, com diminuição do fluxo biliar, predispondo à obstrução biliar e à reação inflamatória, culminando com fibrose biliar <sup>58</sup>. Outras manifestações são colelitíase, colangite

esclerosante e estenose extra-hepática do colédoco <sup>45</sup>.

Quanto ao comprometimento da vesícula biliar, na FC a incidência apresenta-se elevada e cresce com a idade: 20% de 0-5 anos e 60% de 15-20 anos<sup>59</sup>. Hiperplasia mucosa da vesícula, estenose e atresia do ducto cístico são constatados em tais casos. Os cálculos - intravesiculares - também aumentam com a idade dos pacientes. Na maioria dos casos, entretanto a colecistite calculosa é assintomática.

### **2.5.2.1 Pâncreas exócrino**

A insuficiência pancreática (IP) está presente em cerca de 75% dos fibrocísticos ao nascimento, em 80%-85% até o final do primeiro ano, e em 90% na idade adulta<sup>60</sup>. Há uma perda progressiva da função pancreática exócrina devido à obstrução dos ductos intrapancreáticos por secreção espessa, levando à retenção de enzimas digestivas e ao processo inflamatório crônico com fibrose e perda da função pancreática. Apenas um pequeno volume do suco pancreático é produzido com pouca quantidade de pancreatina e um baixo volume de bicarbonato. Na FC, a função ductular do pâncreas é mais afetada que a função acinar. O bloqueio ductular por vezes retém enzimas até mesmo em altas concentrações. Como consequência há digestão incompleta dos alimentos: de gorduras, proteínas e em menor extensão amido, com presença de fezes esteatorreicas de grande volume, odor desagradável, com restos alimentares não digeridos, e que flutuam, ocorrendo deficiência de ganho ponderal mesmo que o apetite seja preservado <sup>50,52,61</sup>.

A insuficiência pancreática exócrina é realmente a principal causa da má digestão e má absorção dos nutrientes. O papel da lipase pancreática, comprometida na FC, traz o desequilíbrio na formação de um complexo ternário com a colipase e os sais biliares. A hidrólise completa de gordura requer uma série de eventos físico-químicos interdependentes, envolvendo a lipase pancreática, colipase, fosfolipase A2 e sais biliares

em um meio onde o pH está próximo da neutralidade. A baixa concentração de bicarbonato de sódio no suco pancreático faz com que o pH do duodeno seja ácido e isto contribui para a má- absorção pelas seguintes razões:

- as três principais enzimas (lipase, tripsina e amilase) são progressivamente inativadas no pH abaixo de 5. Dessa maneira, podem afetar qualquer enzima endógena ou exógena (suplementação enzimática) que resistem ao contato do HCl gástrico;
- a combinação da glicina com os sais biliares em meio ácido (pH 5) faz com que estes precipitem na solução aquosa; desta maneira os pacientes fibrocísticos não podem formar as micelas que auxiliam no processo absorptivo.

Em decorrência da insuficiência pancreática exócrina, os triglicerídeos não hidrolizados formam com os ácidos biliares e fosfolipídios uma micela de grande tamanho, o que contribui para a má absorção dos ácidos biliares. O meio intestinal ácido, devido à insuficiente secreção de bicarbonato pelo pâncreas, leva à precipitação dos ácidos biliares, principalmente os gliconjugados, impedindo sua absorção. A disfunção ileal presente na FC é outro mecanismo que contribui para a maior perda de ácidos biliares pelas fezes. Há especulações se o defeito está na membrana celular dos enterócitos ou se a má absorção dos ácidos biliares é decorrente de bloqueio pela camada de muco que reveste a mucosa <sup>52,61,62</sup>.

É praticamente obrigatório que os pacientes com FC recebam diariamente suplementação regular das enzimas pancreáticas nos momentos das refeições e lanches. O sincronismo do binômio refeição-enzima deve ser mantido para que haja um máximo de eficiência no contato das enzimas com os nutrientes. Atualmente, esta eficiência das enzimas é conseguida com a administração das enzimas pancreáticas através de microesferas recobertas, ácido-resistentes. Estas microesferas liberam o seu conteúdo a um pH correspondente a 5,5-6,0, portanto em ambiente mais alcalino que o suco gástrico,

cujo pH mostra-se inadequado à atuação enzimática. Dessa forma as microesferas resistem a atuação de pH abaixo de 5, permitindo assim a redução da esteatorréia e da perda dos nutrientes dependentes de fragmentação molecular enzimática<sup>56,62</sup>.

### **2.5.2.2 Pâncreas endócrino**

O comprometimento endócrino tem se mostrado freqüente, com uma proporção significativa de pacientes evoluindo com algum grau de intolerância à glicose. A prevalência de *Diabetes mellitus* (DM) com hiperglicemia encontrada em um estudo de Moran (1998) foi de 3% nos pacientes de 5-9 anos de idade, 11% de 10-19 anos e 15% nos pacientes com 20 anos ou mais. DM sem hiperglicemia foi encontrada em 6% nos pacientes de 5-9 anos, 15% nos pacientes 10-19 anos e 25% dos pacientes com 20 anos ou mais<sup>63</sup>.

O mecanismo fisiopatológico da intolerância à glicose na FC é controverso. Vários estudos demonstraram claramente um comprometimento na secreção de insulina em pacientes com FC, que decorreria da destruição das ilhotas pancreáticas por fibrose, infiltração gordurosa ou deposição de amilóide<sup>64,65,66</sup>. Alterações na sensibilidade à insulina também têm sido implicadas<sup>67</sup>.

Existem inúmeros fatores que interferem no metabolismo dos carboidratos como a desnutrição, infecções agudas e crônicas, o aumento do gasto energético, o déficit de glucagon, elevação de hormônios contra-reguladores (cortisol e catecolaminas), níveis elevados de citocinas (interleucinas e  $TNF\alpha$ ), a má absorção, a alteração do trânsito gastrointestinal e a função hepática. A puberdade e o tratamento com glicocorticóide também podem intervir na resistência à insulina<sup>67,68</sup>.

O diagnóstico precoce e o manejo adequado dessa alteração é muito importante em pacientes com FC, pois DM têm sido associado com deterioração da função pulmonar e

aumento da mortalidade. A sobrevivência é descrita como seis vezes menor em pacientes com FC e diabetes <sup>69</sup>. Mulheres com FC e DM tem pior prognóstico comparado com os todos os homens e com as mulheres com FC sem DM <sup>70</sup>.

## 2.6 OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A maturação sexual dos císticos costuma estar retardada, associada a um atraso na maturação óssea. Azospermia e infertilidade são encontradas em 98% dos homens adultos com FC. Os testículos apresentam espermatogênese diminuída, associada à obstrução mecânica do fluxo seminal devido à ausência dos ductos deferentes, além de possíveis anormalidades no epidídimo e vesículas seminais <sup>54,71</sup>.

A fertilidade diminuída das mulheres com FC está relacionada ao muco cervical espesso e a gravidade da doença pulmonar e ocorre em 60% das pacientes<sup>71</sup>. Gilljam et al. (2000), citam que a maioria das gestações em mulheres com FC evoluirá bem e que os fatores de risco e a mortalidade são semelhantes à população de pacientes com FC<sup>72</sup>.

Além disso, artrite poliarticular, recorrente, mas sem seqüelas, acomete alguns portadores da doença, sem relação com o grau de comprometimento pulmonar, podendo ocorrer concomitantemente às alterações do sistema imune. Osteartropatia hipertrófica está presente em alguns pacientes mais velhos <sup>54,73</sup>.

Nas glândulas sudoríparas, há uma diminuição da reabsorção de cloretos já excretados na porção proximal, ao longo dos ductos absortivos das mesmas, ocasionando uma maior concentração desses eletrólitos no suor. A perda de sais pode ter repercussões clínicas importantes. Pode haver desidratação grave, especialmente em associação a perdas gastrointestinais e/ou sob estímulo térmico<sup>54</sup>.



Baqueteamento de dedos e artelhos é visto precocemente nos pacientes com FC e está diretamente relacionado com a severidade da doença pulmonar <sup>46,54</sup>.

O diagnóstico da FC baseia-se na apresentação clínica da doença, mas deve ser sempre confirmado pelo teste do suor clássico, descrito por Gibson e Cooke em 1959. Utiliza-se pilocarpina por iontoferese para estimular as glândulas sudoríparas de uma pequena superfície cutânea a produzir uma quantidade de suor igual ou superior a 100 mg que é coletado e analisado no seu conteúdo de sódio e cloreto. Uma concentração dos eletrólitos superior a 60 mEq/l é compatível com o diagnóstico<sup>17</sup>.

## 2.7 NUTRIÇÃO

A nutrição tem um papel essencial no tratamento da FC e pode influenciar na sobrevida e qualidade de vida<sup>74</sup>. Desnutrição é uma importante causa de mortalidade em crianças, jovens e adultos com FC. O quadro policarencial que vai se instalando não é uniforme e pode manifestar-se por facetas variadas, entre as quais: parada do crescimento, emagrecimento acentuado, deficiências nutricionais específicas, puberdade retardada e grande comprometimento da função pulmonar <sup>75</sup>.

A desnutrição na FC é multifatorial e está relacionada a progressão da doença. Fatores interdependentes, como deterioração da função pulmonar, anorexia, vômitos, insuficiência pancreática e complicações biliares e intestinais são responsáveis pelo aumento das necessidades energéticas, pela diminuição da ingestão e pelo aumento das perdas com conseqüente perda da massa magra e depleção da função imunológica <sup>76</sup>.

Os fatores que contribuem para a perpetuação do agravamento nutricional podem estar relacionados ao aumento da necessidade nutricional, redução da ingestão e aumento das perdas (Quadro 2). Cogita-se também que a disfunção na CFTR levaria a um

desperdício de energia. Isto explicaria a desproporção observada, em alguns pacientes, entre desnutrição avançada sem uma doença pulmonar tão grave <sup>77</sup>.

Apesar dos avanços do tratamento clínico e nutricional, a *Cystic Fibrosis Foundation*, em 1997, registrou 24% dos pacientes abaixo do percentil 5 para peso e 19% para estatura<sup>78</sup>. O Registro Latino Americano de FC demonstra que mais de 50% dos pacientes se encontram abaixo do percentil 3 de peso e 46,7%, na relação estatura para idade<sup>79</sup>.

| Aumento de perdas  | Redução da Ingestão  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aumento das perdas intestinais</b><br/><br/>Insuficiência pancreática<br/>Metabolismo de sais biliares<br/>Doença Hepatobiliar<br/>Refluxo gastroesofágico (RGE)</li> <li>• <b>Aumento das perdas urinárias</b><br/><br/><i>Diabetes mellitus</i></li> <li>• <b>Aumento da necessidade nutricional</b><br/><br/>Doença pulmonar<br/>Defeito primário<br/>Gravidez, Lactação</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diminuição da ingestão</b><br/><br/>Anorexia<br/>Transtorno alimentar<br/>Depressão<br/>Esofagite (secundária a RGE)<br/>Restrição de gordura iatrogênica<br/>Estresse psicossocial</li> </ul> |

Fonte: adaptado da referência Durie e Pencharz, 1989<sup>80</sup>.

### Quadro 2 - Desequilíbrio energético em FC

#### 2.7.1 Nutrição e má-absorção

Dentre as manifestações que levam à má-absorção podemos enumerar: insuficiência pancreática, doença crônica do fígado e das vias biliares. O bloqueio intestinal pelo muco espesso pode estar presente, contribuindo para a má-absorção <sup>81</sup>.

A insuficiência pancreática é precoce e se manifesta nos primeiros meses de vida. A falta de enzimas digestivas pancreáticas leva rapidamente à má-absorção de gordura, causando esteatorréia. A perda exagerada de lipídios leva à má-absorção de vitaminas A, D, E, K e Cálcio. A insuficiência hepática agrava a esteatorréia por lançar insuficientes quantidades de bile no intestino para emulsificação das gorduras.

No nascimento, os portadores de Fibrose Cística têm 50 % menos de ativação do tecido secretório exócrino do que em neonatos saudáveis. A maioria dos pacientes com fibrose cística têm mensurável deficiência pancreática exócrina, mesmo tendo uma grande capacidade de reserva funcional e não ocorrendo clinicamente uma significativa esteatorréia e azotorréia até que mais de 90% da produção de lipase e tripsina sejam perdidas <sup>52,62</sup>.

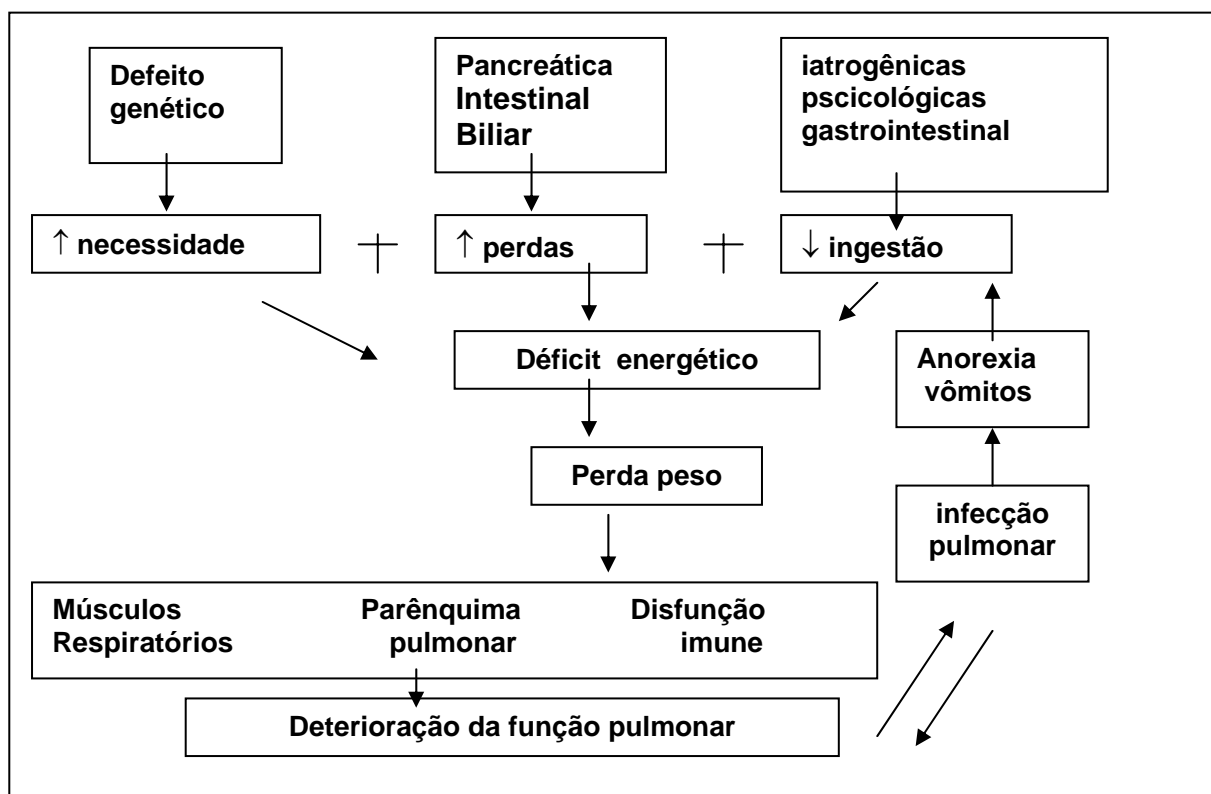
Tanto a má absorção de gordura quanto a de nitrogênio são severas quando não instituído o tratamento, apesar de 40-50% da ingestão dietética de gordura ser absorvida sem terapia de reposição enzimática, provavelmente devido à ação da lipase lingual e gástrica <sup>61</sup>. Os sintomas digestivos podem manifestar-se com fezes volumosas, espumosas, pálidas, devido à presença de gorduras e muito fétidas em decorrência dos fenômenos putrefativos resultantes da ação bacteriana sobre as proteínas. A terapia de reposição enzimática transforma a aparência das fezes e a frequência das evacuações, permitindo, uma boa recuperação do crescimento caso existisse um retardo anterior ao diagnóstico. No momento do diagnóstico, muitos pacientes não apresentam qualquer problema de crescimento, pois um enorme apetite associado a uma grande ingestão de alimento pode compensar a má absorção durante algum tempo <sup>62</sup>.

### 2.7.2 Nutrição e desequilíbrio energético

Durie e Pencharz (1989)<sup>80</sup> propuseram um modelo que tenta explicar a causa do

balanço energético negativo em pacientes com FC. (Figura 1)

Esse modelo ajuda a definir a rede de variáveis independentes que dão origem a desnutrição crônica com déficit de crescimento desses pacientes.



**Figura 1 - Fatores interdependentes que podem aumentar risco de déficit energético, perda de peso e deterioração da função pulmonar.**

A perda nutricional por eliminação de proteína no escarro tem sido estimada por Wooton et al. (1991) em 1 a 5% do total de energia ingerida e até 14% do total de perdas nitrogenadas<sup>82</sup>. A perda de sódio é importante e a depleção subclínica de sal pode resultar em crescimento prejudicado, principalmente na infância<sup>83</sup>. O DM, se não diagnosticado ou mal controlado, pode aumentar as perdas energéticas devido à glicosúria<sup>61</sup>.

Existe uma elevação do gasto energético em repouso em 110 a 130% causada por vários fatores<sup>84</sup>. Há uma clara relação entre o agravamento da doença pulmonar e o aumento do gasto energético por aumento do trabalho respiratório, efeito de algumas

medicações (broncodilatadores) e o gasto energético da atividade inflamatória crônica. Algumas situações metabólicas como DM associado à FC, cursam com aumento do gasto energético basal, de tal forma que uma estabilização na curva de crescimento pode ser a primeira manifestação da alteração no metabolismo dos hidratos de carbono. Além disso, pacientes homozigotos para a mutação  $\Delta F508$  apresentam uma elevação na taxa metabólica de repouso, isto explicaria o aumento da necessidade nutricional associada ao defeito primário, ou seja, a proteína CFTR, codificada pelo defeito genético, seria uma molécula consumidora de ATP<sup>85,86</sup>. O aumento da taxa metabólica também pode ser considerado devido à carência de ácidos graxos essenciais que é comum em FC<sup>56</sup>.

Admite-se que os pacientes portadores de FC necessitam de 120 % a 150 % da energia estabelecida pela *Recommended Dietary Allowances*, RDA 1989<sup>87</sup>. Nada indica precisamente qual a porcentagem desta maior necessidade que depende da má absorção insuficientemente corrigida e qual da aceleração do metabolismo<sup>76</sup>.

A redução da ingestão calórica está relacionada à anorexia por infecção e inflamação crônica, existência de complicações digestivas como a esofagite, a síndrome da obstrução intestinal distal e, em alguns casos, a existência de transtornos da conduta alimentar. A pressão da mídia para uma alimentação saudável, com uma dieta pobre em gordura e açúcar, bem como conceitos inapropriados da imagem corporal, enfraquece o uso de suplementos dietéticos, causando problemas de comportamento alimentar, particularmente no início da adolescência<sup>76</sup>.

Um estudo conduzido com adolescentes revelou que meninos e meninas com crescimento normal consumiam em média 110% RDA<sup>88</sup>. Outro estudo demonstrou que a ingestão de nutrientes em pacientes com FC era semelhante à recomendação para idade e sexo<sup>89</sup>

Walkowiak e Przyslawski (2003) em um estudo de seguimento de 5 anos de um programa de reabilitação nutricional registrou a evolução da ingestão dietética de 83,6%

para 107,9% RDA no final do estudo, confirmando a inabilidade dos desnutridos de seguirem a recomendação para FC<sup>90</sup>.

### 2.7.3 Nutrição e crescimento

Os pacientes portadores de FC, geralmente apresentam peso ao nascimento, em média, inferior ao dos lactentes saudáveis<sup>91</sup>. Esta informação faz pensar que em certos casos os fatores essenciais para um crescimento normal já teriam sido prejudicados durante a vida intra-uterina. Os pacientes portadores de FC têm geralmente, um déficit ponderal no momento do diagnóstico e alguns, dentre eles, também têm pequena estatura. Quando a má absorção é adequadamente tratada e as infecções prevenidas, a maioria dos pacientes reassume um crescimento apropriado que prossegue por anos e só afastam de suas curvas de peso e estatura em caso de doença pulmonar. Dados do *United Kingdom Cystic Fibrosis Registry* revelou que a média do escore z de peso de meninos até 10 anos de idade foi de -0,25 à -0,5, após eles apresentavam um declínio no índice de massa corpórea (IMC). As meninas apresentavam um escore z de -0,5, tendo uma queda no IMC após os 5 anos. Após os 10 anos, houve um progressivo declínio no escore z de peso e estatura, provavelmente devido ao atraso da puberdade<sup>92</sup>. O aumento de peso de numerosos pacientes desacelerou-se durante a pré-puberdade, sendo difícil saber, de um ponto de vista clínico, se este distúrbio precede ou se é uma consequência precoce do acometimento pulmonar<sup>61</sup>.

#### 2.7.4 Nutrição e sobrevida

Os primeiros trabalhos desenvolvidos sobre nutrição e FC defendiam a correlação do estado nutricional com a sobrevida do paciente<sup>93</sup>, associando a desnutrição com o aumento da morbidade e mortalidade<sup>94</sup>.

Um estudo comparativo de dois centros de tratamento de FC com populações similares quanto ao tamanho e distribuição de idade (Boston e Toronto, 1982) revelou uma marcada diferença quanto à mediana de idade de sobrevivência: 21 anos na população cística de Boston e 30 anos na de Toronto (Tabela 2). A função pulmonar dos pacientes não diferiu entre os Centros. No entanto, os pacientes de Toronto eram mais altos e mais pesados. Com exceção do manejo nutricional, os demais aspectos do tratamento eram similares, inclusive o tratamento pulmonar, entre as duas clínicas. O tratamento nutricional, em Boston, como nos demais centros de referência naquela época era baseado em uma dieta hipolipídica, rica em carboidratos, proteína hidrolisada, triglicerídios de cadeia média visando reduzir os efeitos da má absorção. O grupo de Toronto, desde 1970, encorajava o uso de uma dieta hipercalórica sem restrição de gordura ajustando, apenas, a quantidade de enzimas. Os pacientes do sexo feminino de Boston eram mais baixos do que de Toronto, no entanto na relação peso/estatura, as de Boston apresentavam melhores percentis a despeito das taxas de sobrevida. Nos meninos, a estatura foi maior em Toronto e a relação peso/estatura foi semelhante. Este estudo sugeriu que redução de altura (*stunting*) é mais importante para determinar sobrevida que redução de peso para estatura. O efeito do “*stunting*” na sobrevida pode ser influenciado por falha de crescimento em um período da vida de importante crescimento e desenvolvimento pulmonar. Este estudo representou um marco no tratamento nutricional de pacientes com FC, reforçando a importância da manutenção de um bom estado nutricional na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com FC<sup>94</sup>.

**Tabela 2 - Características da população de pacientes com FC em Boston e Toronto em 1982**

|                             | Boston               | Toronto              |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| Nº pacientes                | 499                  | 534                  |
| M/F                         | 57 / 43              | 58 / 42              |
| Idade: média / SD<br>(anos) | 15,9 ± 9,6<br>0 – 45 | 15,2 ± 8,3<br>0 – 43 |
| Mediana sobrevida           | 21                   | 30                   |

Fonte: Corey et al, 1988<sup>94</sup>

### 2.7.5 Nutrição e função pulmonar

O estado nutricional do paciente tem uma importante relação com a evolução da doença pulmonar a longo prazo<sup>95</sup>, estando relacionado com a qualidade de vida e a sobrevida desses pacientes<sup>44</sup>.

A taxa de mortalidade em pacientes com FC é significativamente dependente da função pulmonar, expressa como Capacidade Vital Forçada (CVF) e Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>). Estudos de Kerem et al. (1992)<sup>44</sup> mostraram que o melhor preditor de mortalidade foi a função pulmonar, especialmente VEF<sub>1</sub> que está fortemente relacionado com sobrevida. Outro estudo mostrou que a taxa de declínio do VEF<sub>1</sub> foi o mais importante preditor da mortalidade e que a nutrição, a presença de diabetes e outras variáveis serviram como cofatores sem influência significativa<sup>96</sup>.

A progressão da doença pulmonar eleva a demanda energética pelo aumento do trabalho respiratório devido à obstrução progresiva do fluxo aéreo. O processo inflamatório e as infecções recorrentes são responsáveis pela liberação de citocinas pró-inflamatórias que contribuem com a elevação do gasto energético basal<sup>9,97,98</sup>.

Portanto, o aumento da necessidade energética, juntamente com a diminuição da



ingestão proporcionada pelo estado inflamatório crônico, favorece a perda de peso e a desnutrição<sup>99</sup>.

A acentuada perda de peso pode levar à diminuição de massa magra, com conseqüências sobre os músculos respiratórios e elasticidade pulmonar<sup>55</sup>, levando a uma diminuição da força de contração do diafragma e da força e resistência dos músculos respiratórios<sup>9</sup>. A desnutrição leva ainda a uma diminuição da atividade física, da tolerância ao exercício e conduz a uma deterioração da função imunológica e a um déficit de antioxidantes que favorece o estabelecimento de um estado de infecção e inflamação<sup>6</sup>.

A perda de peso e o dano pulmonar decorrente da doença de base formam um ciclo que só pode ser interrompido modificando o fator perda de peso ou doença de base. E a dúvida a ser respondida diz respeito a desnutrição como causa ou conseqüência da diminuição da função pulmonar.

#### ***2.7.5.1 Estudos de nutrição e função pulmonar***

Em estudos sem intervenção nutricional, os efeitos da desnutrição na função pulmonar eram muitas vezes considerados para explicar porque pacientes desnutridos tinham um alto risco de morte por doença pulmonar<sup>93</sup>.

Gaskin et al. (1982) demonstraram que pacientes com suficiência pancreática tinham uma melhor função pulmonar e menor declínio dessa função ao longo do tempo em relação a pacientes com insuficiência pancreática. Foi suposto que essa relação entre desnutrição e função pulmonar pudesse ser causal<sup>100</sup>.

Gibson, em estudo de correlação entre função pulmonar e ácidos graxos séricos, sugeriu que a função pulmonar poderia ser parcialmente dependente dos níveis de ácidos graxos polinsaturados dos fosfolípídeos plasmáticos, podendo, assim, influenciar a rota dos

leucotrienos levando a um aumento da atração de neutrófilos, hipersecreção de muco e até atuar na contração muscular brônquica<sup>101</sup>.

Spicher et al. (1991) demonstraram que apesar do gasto energético basal estar aumentado não há um maior gasto energético total. Cita que esse balanço é gerado devido à redução espontânea na atividade física<sup>102</sup>.

Foi evidenciado por Boucher et al. (1997) que o fator limitante predominante na capacidade máxima de exercício nos pacientes com FC era o estado nutricional<sup>103</sup>.

Em estudos com pacientes fibrocísticos publicado por Rochat et al. (1994) foi encontrada correlação entre VEF<sub>1</sub> e massa magra e entre VEF<sub>1</sub> e peso ideal, porém não houve correlação com massa gorda<sup>104</sup>. Estes resultados sugerem a validade da suposição em relação à influência da integridade e força muscular sobre a função pulmonar.

Zemel et al. (2000) concluíram que estado nutricional e crescimento estão associados com mudanças no VEF<sub>1</sub> sugerindo que a intervenção nutricional pode diminuir o declínio da função pulmonar em crianças com FC<sup>95</sup>.

Um estudo que avaliou a relação entre estado nutricional e função pulmonar em 3298 pacientes acima de 2 anos revelou que os pacientes desnutridos apresentavam valores significativamente menores de CVF, VEF<sub>1</sub> e PO<sub>2</sub>. Além disso, a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* foi também associada com decréscimo na função pulmonar. Durante um ano de observação, adolescentes que experimentaram uma queda de 5% na relação Peso/Estatura tinham uma concomitante perda de VEF<sub>1</sub> de 16,5%, enquanto os pacientes que ganharam peso tiveram um aumento paralelo do VEF<sub>1</sub> em 2,1%<sup>8</sup>.

Dorlöchter et al. (2002) objetivando analisar o impacto do dano do parênquima pulmonar no gasto energético em repouso (GER) encontraram uma correlação significativa entre o score da tomografia e GER, score da tomografia e VEF<sub>1</sub> e GER e VEF<sub>1</sub>. As correlações demonstraram uma íntima correlação entre o dano pulmonar e o aumento do

GER de pacientes com FC<sup>105</sup>.

Pedreira et al. (2005) encontraram uma forte associação entre VEF<sub>1</sub> e IMC. VEF<sub>1</sub> e massa magra também foram associados positivamente<sup>10</sup>. Um estudo que avaliou 319 crianças durante 2 anos observou que 1 Kg a mais no início do estudo correspondeu a 55 mL a mais de VEF<sub>1</sub>. Durante o seguimento, o ganho de peso de 1 Kg foi associado com aumento do VEF<sub>1</sub> em 32 mL. Concluíram que crianças que tem mais peso e mantém um ganho de peso continuado tem uma melhor trajetória de VEF<sub>1</sub><sup>106</sup>.

### ***2.7.5.2 Intervenção nutricional na FC e função pulmonar***

Em 1984 Mansell observou um aumento das pressões de inspiração e expiração máximas após um mês de suplementação nutricional parenteral com 120% da RDA<sup>106</sup>. A melhora da função muscular do diafragma encontrada no estudo evidenciou que a força dos músculos respiratórios era influenciada pela melhora na nutrição. Pacientes com deficiência funcional pulmonar significativa apresentaram efeitos positivos significativos na função pulmonar, mediante recuperação nutricional, demonstrado nos estudos de longo seguimento, 1,1 anos no estudo de Levy et al. (1984)<sup>107</sup> e 1-2 anos em Sheperd et al. (1986)<sup>108</sup> de suplementação nutricional enteral noturna. Porém os autores não puderam explicar os mecanismos pelos quais o suporte nutricional melhorou a função pulmonar.

Stallings et al. (1998)<sup>109</sup> observaram que a função pulmonar e o gasto energético não estão intimamente relacionados, sendo tal resultado consistente com os achados feitos por Boucher et al. (1979)<sup>110</sup> que demonstraram que o nível de atividade era dependente da nutrição.

---

---

### **3 JUSTIFICATIVA**

---

---

### 3 JUSTIFICATIVA

Existem vários estudos relatando a relação entre estado nutricional e função pulmonar em países desenvolvidos. No entanto, no Brasil há poucos relatos que associam nutrição com função pulmonar. Esse estudo é inédito em avaliar a associação entre nutrição e função pulmonar em um Centro de Tratamento de Fibrose Cística Brasileiro. Sua importância deve-se principalmente à associação dessa possível relação com outras variáveis como condições sócio-econômicas características de países em desenvolvimento e colonização por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA). Assim, esse conhecimento pode levar à realização de outros estudos que busquem explicar a relação causa efeito da nutrição e função pulmonar e sua interação com outras variáveis.

---

---

## **4 OBJETIVOS**

---

---

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Comparar o estado nutricional com a capacidade ventilatória em pacientes com Fibrose Cística até 18 anos de idade.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Relacionar o volume expiratório no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>) com parâmetros nutricionais: percentil de IMC, % do peso/estatura, ingestão dietética e albumina.
- Estabelecer associações entre o VEF<sub>1</sub> e colonização bacteriana, insuficiência pancreática e condição sócio-econômica.

---

---

## **5 PACIENTES E MÉTODOS**

---

---



## **5 PACIENTES E MÉTODOS**

### **5.1 DELINEAMENTO**

Foi realizado um estudo transversal prospectivo, considerando-se como fatores em estudo o estado nutricional, níveis séricos de albumina, condições sócio-econômicas e colonização bacteriana. O desfecho analisado foi VEF<sub>1</sub>.

### **5.2 POPULAÇÃO**

Pacientes portadores de Fibrose Cística com idade igual ou superior a 6 anos de idade e até 18 anos de idade em acompanhamento na Equipe de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

### 5.3 AMOSTRA

#### 5.3.1 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi obtido considerando-se um  $r = 0,40^4$  na associação entre  $VEF_1$  e Percentil de IMC. Baseado num nível de significância de 1%, intervalo de confiança de 99% e com um poder estatístico de 90%, estimou-se 86 casos.

#### 5.3.2 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística, confirmada através de dois testes de dosagem de sódio e cloreto no suor ou pela identificação de duas mutações e pelo diagnóstico clínico, entre 6 e 18 anos de idade acompanhados pela Equipe de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

#### 5.3.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Impossibilidade de se obter consentimento informado;
- Espirometria que não satisfaça os critérios de qualidade conforme os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia;
- Pacientes com infecção respiratória aguda e em descompensação aguda de órgãos ou sistemas;
- Pacientes com doença terminal.

### 5.3.4 Coleta de dados

A coleta de dados ocorreu de julho de 2004 a dezembro de 2005.

## 5.4 LOGÍSTICA

Os dados foram coletados entre julho de 2004 e dezembro de 2005, durante o acompanhamento ambulatorial de rotina dos pacientes com FC. A rotina de seguimento dos pacientes com FC inclui consultas no ambulatório do HCPA com a Equipe Médica e Nutricionista a cada dois meses e *check-up* anual. Todos os pacientes acima de 6 anos foram convidados a participarem do estudo nesse momento.

A revisão anual (*check-up*) é realizada no ambulatório, incluindo exames laboratoriais, radiológicos e espirometria. Os dados obtidos para avaliação foram coletados nos prontuários dos pacientes, incluindo-se os resultados obtidos na revisão anual. A avaliação antropométrica realizada com o paciente ocorreu durante a consulta, após a obtenção do consentimento pelos responsáveis.

Foi utilizado como instrumento para a coleta de dados uma ficha (ANEXO A) onde constavam a data de nascimento, sexo, idade, renda familiar mensal, grau de escolaridade dos pais, data do diagnóstico, motivo do diagnóstico, suplementação enzimática e vitamínica, média de dias de internação hospitalar, glicemia de jejum e albumina sérica. Na ficha também constava o dado de peso; estatura; circunferência do braço (CB), circunferência muscular do braço (CMB) e dobra cutânea tricipital (DCT).

A ingestão dietética foi avaliada pelo Registro Alimentar de 3 dias, não consecutivos, com pesagem dos alimentos consumidos, para realização uma avaliação quantitativa da alimentação do paciente. Para pesagem dos alimentos foi fornecida uma balança com

capacidade máxima de 2 kg e com divisão mínima de 25g e para medir os líquidos foi fornecido um copo medidor de plástico tipo Becker com capacidade para 600mL e com divisões mínimas de 10mL. O paciente e/ou os pais (ou responsáveis) foram treinados para preencherem corretamente esse registro alimentar de três dias, bem como as instruções referentes à pesagem dos alimentos (ANEXO B)<sup>111</sup>. Este inquérito foi realizado referente a dois dias da semana não consecutivos e um dia de fim-de-semana, sendo que todas as preparações caseiras deveriam ser anotadas com os devidos ingredientes utilizados, além da quantidade de óleo utilizada por mês pela família.

A avaliação da função pulmonar dos pacientes acima de 6 anos foi realizada através do estudo da capacidade ventilatória pela espirometria, representada pelo VEF<sub>1</sub> no Serviço de Pneumologia do HCPA, o qual é realizado como rotina anual nestes pacientes, sendo que os dados obtidos referem-se ao mais recente *check-up* realizado pelo paciente. A técnica da realização da espirometria é baseada nas diretrizes para testes de Função Pulmonar 2002<sup>112</sup>.

O exame bacteriológico da amostra de escarro foi realizado pela semeadura primária nos seguintes meios seletivos: Ágar manitol para detecção de *Staphilococcus aureus*, Ágar chocolate para detecção de *Haemophilus* sp, Ágar McConkey para detecção de bacilos gram negativos, Ágar cetrimide para detecção de *Pseudomonas aeruginosa*, sendo realizada a prova de coagulase para *Staphilococcus aureus*. O antibiograma foi baseado na *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2006.

O Escore de Shwachman (ES)<sup>17</sup> foi obtido através da avaliação dos médicos e da nutricionista pesquisadora. O Escore de Shwachman baseia-se na soma de pontuações para quatro condições avaliadas como a atividade geral do paciente, o exame físico, o estado nutricional e os achados radiológicos. O resultado das quatro condições é somado, classificando o paciente com fibrose cística desde excelente (pontuação entre 86 e 100) até grave (40 ou menos). (Tabela 3).

Tabela 3 - Escore de Shwachman

| Graduação               | Pontos | Atividade Geral  | Exame Físico  | Nutrição  | Achados Radiológicos  |
|-------------------------|--------|--|---|---|---|
| Excelente<br>(86 – 100) | 25     | Atividade íntegra. Brinca – joga bola. Vai à escola regularmente.                              | Normal – Não tosse. Freqüência cardíaca (FC) e respiratória (FR) normais. Pulmões livres. Boa postura   | Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus.                            | Campos pulmonares limpos  |
| Bom<br>(71 – 85)        | 20     | Irritabilidade e cansaço no fim do dia. Boa freqüência na escola.                              | FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema.   | Peso e altura entre percentis 15 – 20. Fezes discretamente alternadas.  | Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto                        |
| Médio<br>(56 – 70)      | 15     | Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a freqüência à escola | Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baqueamento de dedos.  | Peso e altura acima do 3º percentil (P3). Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal, hipotrofia muscular. | Enfisema de média intensidade. Aumento de trama vasobrônquica.                      |
| Moderado<br>(41- 55)    | 10     | Dispnéia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.                                    | Tosse freqüente produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades do tórax. Baqueteamento 2 a 3 +.                                       | Peso e altura abaixo do percentil 3. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.                            | Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquectasia. |
| Grave<br>(40 ou menos)  | 5      | Ortopnéia. Confinado ao leito  | Tosse intensa. Períodos de taquipnéia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direta. Baqueteamento 3 a 4 +. | Desnutrição intensa. Distensão abdominal. Prolapso retal.   | Extensas alterações. Fenômenos obstrutivos. Infecção, atelectasia, bronquectasia.   |

Fonte: Shwachman & Kulczycki, 1958<sup>17</sup>.

Constaram, ainda na ficha, dados referentes à colonização bacteriana e ao diagnóstico como eletrólitos no suor e teste genético.

A avaliação nutricional foi realizada através das medidas de peso, estatura, dobra cutânea tricipital, circunferência do braço e circunferência muscular do braço. A obtenção dos dados antropométricos foi realizada pela pesquisadora responsável. As normas e

métodos de avaliação para as medidas foram:

**PESO:** A pesagem foi realizada em balança eletrônica de marca Filizola, existente no ambulatório, com carga máxima de 150 kg, onde o peso medido tinha variação 50g. Os pacientes foram pesados sem suas roupas e usando somente um avental padronizado pelo hospital.

**ESTATURA:** Para medição de estatura foi utilizado um antropômetro fixo na parede com lâmina de horizontal móvel existente no ambulatório. O antropômetro era graduado em centímetros e menor divisão em milímetros.

**CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO:** Para obtenção desta medida foi utilizado fita métrica flexível e inextensível de marca Barlow®, graduada em centímetros com menor divisão em milímetros. A medida era obtida do braço não dominante, no meio da linha imaginária, que liga o acrômio ao olécrano, estando o braço suspenso.

**DOBRA CUTÂNEA TRICIPTAL:** Foi obtida com o auxílio de um compasso de dobras cutâneas Harpenden skinfold caliper cuja pressão exercida por seus ramos era de 10g/mm e permitia uma leitura com precisão de 0,1mm. A medida foi feita no ponto médio entre o acrômio e o olécrano do braço não dominante, estando o braço suspenso e relaxado. Foi pinçado a face posterior do braço com o indicador e o polegar da mão direita; obtendo-se uma dobra cutânea no sentido do maior eixo do braço. Três leituras foram registradas em milímetros e a sua média aritmética correspondeu à média final.

**CIRCUNFERÊNCIA MÚSCULAR DO BRAÇO:** Foi calculada com o auxílio da seguinte equação:

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB} - (\text{DCT mm} \times 0,314)$$

Os dados de peso e estatura foram tratados pelo programa *ANTHRO (Software for calculating Pediatric Anthropometry, v.1,02,1999)* que utiliza os padrões do *National Center*

for Health Statistics (NCHS, 1977) como referência e calcula o percentil e escores-Z para os indicadores Peso/Idade (P/I), Estatura/Idade (E/I) e Peso/Estatura (P/E).

O percentil de índice de massa corpórea (IMC) foi calculado no programa SAS (SAS Institute Inc, Cary, NC) usando os valores de referência do *Center for Disease Control* (Internet: <http://www.cdc.gov/growthcharts>).

Os parâmetros nutricionais utilizados foram o escore-Z de P/I e E/I, percentil de IMC, o percentual de peso/estatura [% P/E(Peso atual/Peso do Percentil correspondente à estatura).100] conforme preconizado no *European Consensus e CFF Pediatric Nutrition Consensus Report*<sup>61,113</sup>.

Os exames de avaliação nutricional e espirométricos são realizados de rotina nos pacientes com Fibrose Cística na revisão anual, não constituindo custo adicional referente ao trabalho realizado. Os recursos necessários para compra de balança e copo medidor foram solicitados ao Fundo de Incentivo a Pesquisa - FIPE.

## 5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores de VEF<sub>1</sub> foram comparados entre as diferentes variáveis categóricas dicotômicas utilizando-se o teste *t* de *Student* e pela análise de variância quando da existência de mais de dois grupos. A relação do VEF<sub>1</sub> com as variáveis quantitativas foi avaliada pelo coeficiente de correlação de *Pearson*. Realizou-se análise de regressão linear bivariada. As variáveis que apresentaram associação com a variável dependente (VEF<sub>1</sub>), estatisticamente significantes em torno de 0,15 foram incluídas na análise multivariável subsequente. A análise de regressão múltipla foi utilizada para verificar a associação independente dos fatores em estudo.

Para testar os níveis de sensibilidade e especificidade para prever um VEF<sub>1</sub> de 60%

realizou-se uma *Receiver Operating Characteristics* (ROC) curva.

O nível de significância adotado foi de 0,05 e as análises foram realizadas no programa *Statistical Package for Social Sciences* (versão 12.0 SPSS Inc., Chicago,IL).

### **5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto de pesquisa número 02-240 elaborado para o desenvolvimento deste estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

Todos os participantes deste estudo receberam informações detalhadas a respeito da pesquisa na qual foram submetidos e tiveram todas as suas dúvidas esclarecidas pela pesquisadora. Foi solicitado consentimento informado do responsável (ANEXO C). Os participantes foram certificados que a qualquer momento poderiam modificar sua decisão em participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo, bem como a garantia da confidencialidade dos dados.



---

---

## 6 REFERÊNCIAS

---

---

## 6 REFERÊNCIAS

1. Robison P. Cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56:237-41.
2. Mitchell I, Nakielna E, Tullis E, Adair C. Cystic fibrosis. *Chest* 2000;118:80-4.
3. Santos CIS, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Hessel G. Aálise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: Estado da arte. *J Bras Peumol* 2004;30(3):286-98.
4. Zhang Z, Lai H. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:982-91.
5. Kastener-Cole D, Palmer CNA, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and obesity in  $\Delta F508$  homozygous cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147:402-4.
6. Winklhofer-Roob BM, Eliemunter H, Fruhwirth M, et al. Plasma vitamin C concentrations in patients with cystic fibrosis: evidence of association with lung inflammation. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1858-66.
7. Martínez-Costa C, Escribano A, Gómez FN, et al. Intervención nutricional na niños na fibrosis quística. Relación com la función pulmonar. *Nutr Hosp* 2005; 3:182- 88.
8. Steimkanmp G, Weidemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002;57:596-601.
9. Hart N, Tounian P, Clément A, et al. Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1201-6.
10. Pedreira CC, Robert RGD, Dalton V, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:276-80.
11. Lansteiner K. Darmverschluss durch eingedicktes meconium. Pancreatitis. *Zbl Allg Path Anat* 1905;16:903.
12. Fanconi G, Uehlinger E, Knauer C. Das Coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer Pnkreasfibromatose ud Bronkiktasen. *Wien Med Wochenschr* 1936;86:753-6.

13. Andersen DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathologic study. *Am J Dis Child* 1938;56:344-99.
14. Farber S. Pancreatic function and disease in early life: Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. *Arch Path* 1944; 37:231-50.
15. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perea G, Shea E. Abnormal electrolyte composition sweat in Cystic Fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to disease. *Pediatrics* 1953;12:549-63.
16. Shwachman H. Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency. *Am J Dis Child* 1956;92:347-68.
17. Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of 105 patients with cystic fibrosis: Studies made over a five to fourteen year period. *Am J Dis Child*. 1958;96:6-15.
18. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-9.
19. Quinton PM. Chloride impermeability in Cystic Fibrosis. *Nature London* 1983;301:421-2.
20. White R, Woodward S, Leppert M. A closely linked genetic marker for cystic fibrosis. *Nature* 1985;318:382-4.
21. Tsui LC, Rommens J, Kerem BS, Zielenski J, Chou J, Bozon D. Molecular genetics of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1990(supl.5):58-9.
22. O'really YD, Murphy J, Mclaughlin J. The prevalence of celiac disease and cystic fibrosis in Ireland, Scotland and Wales. *Int J Epidemiol* 1974;3:247.
23. Allan JL, Robbie M, Phelan PD, Danks DM. The incidence and presentation of cystic fibrosis in Victoria 1955 -1978. *Aust Paediatr J* 1980;16:270-3.
24. Dodge JA, Morison S, Lewis PA. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968-1988: incidence, population and survival. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1993;7:157-66.
25. Tem Kate LP. Cystic fibrosis in the netherlandas. *Int J Epidemiol* 1977;6:23-34.
26. Gurson CT, Sertel H, Gurkan M, Pala S. Newborn screening for cystic fibrosis with the electrode and neutron activation analysis. *Helv Paediatr Acta* 1973;28:165-74
27. Becroft DMO. Fibrocystic disease of the pancreas in New Zeland. *N Z Med J* 1968; 68:113-19.
28. Feingold J, Hennequet A, Jehanne M. Frequence de la fibrose Kystique de pancreas en France. *Ann Genet* 1974;17:257-9.
29. Gilly RM, Robert JM. Etude genetique de la mucoviscosidose. *Arch Fr Pediatr* 1971;28:49-63.
30. Machill G, Gedschold J, Kropf S. Birth distribution in cystic fibrosis and phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 1990;149:406-7.
31. Nielsen EL. Cystic Fibrosis: incidence in Denmark. *Acta Paediatr Scand* 1972;61:377.

32. Levin, S. Fibrocystic disease of the pancreas. In: Goldschmidt, E. The Genetics of Migrant and Isolate Populations. Baltimore. Williams and Wilkins, 1963.
33. Brunechy Z. The incidence and genetics of cystic fibrosis. *J Med Genet* 1972;9:33-7.
34. Selander P. The frequency of cystic fibrosis of the pancreas in Sweden. *Acta Paediatr* 1962;51:65-7.
35. Antonelli M, Donfrancesco A. Indagine clinico-statistica sulla epidemiologia della fibrosi cística in Itália nel quadriennio 1966-1969. *Fracastao* 1970;63:207-16.
36. Nevanlinna HR. The Finnish population atructure, a genetic and genealogical study. *Hereditas* 1972;71:195.
37. Raskin S, Phillips III JA , Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Gen* 1993;46:665-9.
38. Maróstica PJ, Santos JAS, Souza WAS, Raskin S, Silva FAA. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da freqüência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. *Rev AMRIGS, Porto Alegre* 1995;39(3):205-7.
39. Welsh MJ, Smith A. Cystic Fibrosis. *Sc Am* 1995;273(6):36-43
40. Bobadilla JL, Macek MJ, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations – correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat* 2002; 19:575-606.
41. Tsui LC, Rommens J, Kerem B, Rozmahel R, Zielenski J, Kennedy D, et al. Molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 1991;290:9-17.
42. Martins CSB, Ribeiro AF, Costa FF. Frequency of the cystic fibrosis DF508 mutation in a population from São Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:1037-40.
43. Tsui LC. The cystic fibrosis tranmenbrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(3):S47.
44. Kerem E, Kerem B. Genotype-Phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:387-95.
45. Rozov T. Mucoviscidose (Fibrose Cística do Pâncreas). In: Rozov T. Doenças pulmonares em Pediatria – Diagnóstico e Tratamento. São Paulo. Editora Atheneu, 1999.
46. Ribeiro JD, Ribeiro M, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J)* 2002, 78:171-86.
47. Shwachman H, Grand RJ. Cystic Fibrosis. Chap. 94, In: Gastrointestinal disease. Ed. by Sleisenger-Fordtran, 2.ed. Saunders Co, Phil, USA. 1978:1468-88.
48. Reis FJC, Damaceno N. Fibrose Cística. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74(Supl 1):S76-S94.
49. Moss, RB. Cystic Fibrosis: Pathogenesis pulmonar infection and treatment. *Clinical infectious disease* 1995;21:839-49.
50. Abreu e Silva FA, Palombini BC. Fibrose cística (mucoviscosidade) In: Corrêa da

- Silva, LC. *Compêndio de Pneumologia*. 2.ed. São Paulo: BYK, 1991:977-84.
51. Zach, MS. Lung disease in cystic fibrosis - an updated concept. *Pediatr Pulmonol* 1990;8:188-202.
  52. Campos JVM. Defeitos pré-entéricos da absorção. Parte 5. In: Dani R, Castro LP (Eds.) *Gastroenterologia Clínica*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1993;48:725-32.
  53. Gaskin KJ. Intestines In: Yankaskas JR, Knowles MR. *Cystic Fibrosis in Adults*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1999:325-42.
  54. Rosenstein BJ. Cystic fibrosis. In: Loughlin GM, Eigen H. *Respiratory disease in children: diagnosis and management*. Baltimore: Williams & Wilkins 1994:263-89.
  55. Shwachman H. Cystic Fibrosis. In: Kendig EL, Chernick V. *Disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: Saunders 1983:640-61.
  56. Cox KL, Isenberg J, Ament ME. Gastric acid hypersecretion. In: *Cystic Fibrosis*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982;1:559-65.
  57. Cucchiara S, Santamaria F, Andreotti MR. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991;66:617-22.
  58. Colombo C, Apostolo Mg, Ferrari M. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:393-99.
  59. Roy CC, Silverman A, Alagille D. *Pediatric clinical gastroenterology*. 4.ed. chap. 33 - Cystic Fibrosis, Mosby, N. York 1995:963-85.
  60. Evans AK, Fitzgerald DA, McKay KO. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001;18(5):784-9.
  61. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman GM, Robberecht E, Döring G. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002;1:51-75.
  62. Durie PR, Forstner GG. The exocrine pancreas In: Yankaskas JR, Knowles MR. *Cystic Fibrosis in Adults*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1999;261-87.
  63. Moran A, Doherty L, Wang L, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;133:10-6.
  64. Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):1267-72.
  65. Holl RW, Heinze E, Wolf A, Rank M, Teller WM. Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1995;154:356-61.
  66. Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1984;15(3):278-84.
  67. Castro FAA, Fernandes MIM, Júnior RMM, Foss MC. Estudo da frequência de diabetes mellitus e intolerância à glicose em pacientes com Fibrose Cística. *J. Pediatr (Rio J)* 2001;77(4):321-6.

68. Castellanos RB, Blanco AC, Garcia EG, Cañadell MG, Torres JFM, Calvo MTM. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado em la fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2000;53:573-9.
69. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beal RJ, Browitz 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.
70. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with Cystic Fibrosis. *Diabetes Care* 2005;28:2141-4.
71. Flume PA, Yankaskas JR. Reproductive Issues In: Yankaskas JR, Knowles MR. *Cystic Fibrosis in Adults*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1999;449-64.
72. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tulli De. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest* 2000;118(1):85-91.
73. Noone PG, Bresnihan B. Rheumatic Disease in Cystic Fibrosis In: Yankaskas JR, Knowles MR. *Cystic Fibrosis in Adults*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1999;439-47.
74. Koletzko S, Reinhardt D. Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev* 2001; 65 (Suppl.):S53-61.
75. Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhao H, Scanlin TF, Stallings VA. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. *Pediatric Research* 1996;40:578-86.
76. Kalnins D, Stewart C, Tullis E, Pencharz PB. Nutrition In: Yankaskas JR, Knowles MR. *Cystic Fibrosis in Adults*. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1999;289-307.
77. Sheppard DN, Welsh MJ. Structure and function of the CFTR chloride channel. *Physiol Rev* 1999;79(Suppl.):S23-S45.
78. The Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 1997: Annual Data Report. Bethesda, MD: September, 1999.
79. Registro Latino-Americano de Fibrosis Quística (REGLAFQ). Informe del cuarto año. Buenos Aires;1993. p.21.
80. Durie PR, Pencharz PB. A rational approach to the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1989;82(Suppl 16):11-20.
81. Lai IIC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, Farrell PM. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000;105:53-61.
82. Wooton AS, Murphy JL, Bond SA, Ellis JE, Jackson AA. Energy balance and growth in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1991;84 Suppl 18:22-7.
83. Pedrolí G, Liechti GS, Mauri S, Bierrer P, Kraemer R, Foletti JC. Chronic metabolic alkalosis: not uncommon in young children with severe cystic fibrosis. *Am J Nephrol* 1995;15:245-50.

84. Reilly JJ, Edwards CA, Weaver LT. Malnutrition in children with cystic fibrosis: the energy-balance equation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:127-36.
85. O'Rawe A, McIntosh I, Dodge JA, et al. Increased energy expenditure in cystic fibrosis is associated with specific mutations. *Clin Sci* 1992;82:71-6.
86. Thomson MA, Wilmott RW, Wainwright C, Masters B, Francis PJ, Shepherd RW. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996;129:367-73.
87. Food and Nutrition Board, National Research Council, NAS. Recommended Dietary Allowances, 10<sup>th</sup> ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
88. Bentur L, Kalnins D, Levison H. Dietary intakes of adolescent males and females – is there a difference? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:254-8.
89. MacDonald A, Holden C, Harris G. Nutritional strategies in cystic fibrosis: current issues. *J R Soc Med Vol* 1991;84:28-35.
90. Walkowiak J, Przyslawski J. Five-year prospective analysis of dietary intake and clinical status in malnourished cystic fibrosis patients. *Journal of Human Nutrition Dietetics* 2003;16:225-31.
91. Ghosal S, Taylor CJ, Pickering M, et al. Disproportionate head growth retardation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;72:150-2.
92. Morison S, Dodge JA, Cole TJ, et al. Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. *Arch Dis Child* 1997;77:497-500.
93. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, et al. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:33-7.
94. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, et al. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583-91.
95. Zemel BS, Jawad AF, Fitzsimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000;137:374-380.
96. Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998;113:1230-4.
97. Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:971-2.
98. Grunfeld C. The pathogenesis of wasting in AIDS: lessons for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1994;Suppl 10:120-1.
99. Arias MM, Bozano GP, Osés JS, Allué IP. Fibrosis quística: aspectos nutricionales. *An Esp Pediatr* 2001;54:575-81.
100. Gaskin KJ, Gurwitz D, Durie P, Corey M, Levison H. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982;100:875-82.

101. Gibson RA, Teubner JK, Haines K, Cooper DM, Davidson GP. Relationships between pulmonary function and plasma fatty acid levels in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 1986;5:408-15.
102. Spicher V, Roulet M, Schutz Y. Assessment of total energy expenditure in free-living patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991;118:865-72.
103. Boucher GP, Lands LC, Hay JA et al. Activity levels and the relationship to lung function and nutritional status in children with cystic fibrosis. *Am J Phys Med Rehabil* 1997; 76:311-5.
104. Rochat T, Slosman DO, Pichard C, Belli DC. Body composition analysis by dual-energy X-ray absorptiometry in adults with cystic fibrosis. *Chest* 1994;106:800-5.
105. Mansell AL, Andersen JC, Muttart CR, Ores CN, Loeff DS, Levy JS, Heird WC. Short-term pulmonary effects of total parenteral nutrition in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984;104:700-5.
106. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;112:588-92.
107. Levy L D, Durie P R, Pencharz P B, Corey M L. Effects of long-term nutritional rehabilitation on body composition and clinical status in malnourished children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1984; 104:700-5.
108. Shepherd RW, Holt TL, Thomas BJ, Kay L, Isles A, Francis PJ, Ward LC. Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: controlled studies of effects on nutritional growth retardation, body protein turnover, and course of pulmonary disease. *J Pediatr* 1986;109:788-94.
109. Stallings VA, Fung EB, Hofley PM, Scanlin TF. Acute pulmonary exacerbation is not associated with increased energy expenditure in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;132:493-9.
110. Boucher GP, Lands LC, Hay JA, Homby L. Activity levels and the relationship to lung function and nutritional status in children with cystic fibrosis. *Am J Phys Med Rehabil* 1979;76:311-5.
111. Moulin CC, Tiskievicz F, Zelmanovitz T, et al. Use of weighed diet records in the evaluation of diets with different protein contents in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1998;67:853-7.
112. Pereira CAC, Neder NA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2002;28:238.
113. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246-59.



---

---

**7 ARTIGO - ESTADO NUTRICIONAL E FUNÇÃO PULMONAR DE  
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

---

---

## **ESTADO NUTRICIONAL E FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

**Miriam Isabel S. S. Simon<sup>(1)</sup>, Sérgio S. Menna Barreto<sup>(2)</sup>**

- <sup>(1)</sup> Nutricionista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/ RS. Especialista em Nutrição Clínica pelo Instituto Metodista de Educação e Cultura. Mestranda em Medicina: Ciências Médicas, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. [misantos@hcpa.ufrgs.br](mailto:misantos@hcpa.ufrgs.br)
- <sup>(2)</sup> Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. [smenna@terra.com.br](mailto:smenna@terra.com.br)

### **Endereço para correspondência:**

Miriam Isabel Souza dos Santos Simon  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS  
Serviço de Nutrição e Dietética  
Rua: Ramiro Barcelos, 2350  
90035903 - Porto Alegre - RS - Brasil  
Telefone: 51 2101 8410 / 51 9877 8648

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar a associação do estado nutricional com volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) em pacientes com Fibrose Cística. Avaliar níveis séricos de albumina, condição sócio-econômica e colonização bacteriana com o VEF<sub>1</sub>.

**Métodos:** Estudo transversal prospectivo, realizado com 85 pacientes com Fibrose Cística de seis a dezoito anos. Os fatores em estudo foram estado nutricional, níveis séricos de albumina, condições sócio-econômicas e colonização bacteriana. O desfecho clínico avaliado foi VEF<sub>1</sub>.

**Resultados:** O VEF<sub>1</sub> foi associado significativamente com percentual Peso/Estatura, percentil de índice de massa corpórea (IMC), albumina, colonização por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA), insuficiência pancreática e anos de escolaridade da mãe. A análise de regressão demonstrou que, controlado os demais fatores, apresentar o IMC menor que Percentil 10 está associado a uma queda do VEF<sub>1</sub> de 25,58% e ter uma albumina menor ou igual a 4,1mg/dL equivale a uma diminuição de 18,6% no VEF<sub>1</sub>. Ser colonizado por MRSA equivale a uma redução de 14,4 % no VEF<sub>1</sub>. Colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, sexo e anos de estudo da mãe não foram estatisticamente significativos. Albumina de 4,25 mg/dL foi associada como preditora de VEF<sub>1</sub> 60% com uma sensibilidade de 76,9% e a especificidade de 72,2% e com uma acurácia de 85,7%.

**Conclusões:** Os resultados desse estudo permitem concluir que IMC abaixo do percentil 10 é fator preditivo de redução de VEF<sub>1</sub>. Contudo, a relação causal entre estado nutricional e função pulmonar não está completamente elucidada.

**Palavras chave:** fibrose cística, estado nutricional, função pulmonar

## INTRODUÇÃO

A nutrição tem um papel essencial na sobrevivência e qualidade de vida dos pacientes com Fibrose Cística (FC). Diversos fatores, entre os quais insuficiência pancreática, doença pulmonar supurativa crônica e anorexia podem desequilibrar o balanço energético, desencadeando desnutrição<sup>1</sup>.

A desnutrição pode interferir no desenvolvimento pulmonar, na diminuição da massa magra com conseqüente diminuição da força de contração do diafragma e músculos respiratórios e na capacidade de reparação do dano pulmonar<sup>2,3</sup>. Pode levar, também, à diminuição da tolerância ao exercício, à diminuição da resposta imunológica e a um déficit de antioxidantes, entre eles a albumina, favorecendo o estabelecimento de um estado de infecção e inflamação<sup>1,2,4</sup>.

A doença pulmonar eleva a demanda energética e leva a diminuição do apetite pelo aumento do trabalho respiratório devido à obstrução progressiva do fluxo aéreo. O processo inflamatório, as infecções recorrentes e a anorexia promovida pelos mediadores inflamatórios condicionam um balanço energético negativo que leva à desnutrição<sup>1,3,5</sup>.

Diversos estudos realizados em países desenvolvidos têm mostrado a relação entre desnutrição e progressão da doença pulmonar, sem contudo estabelecer a relação causal<sup>1,3,6,7,8,9</sup>. Existem, porém, poucos trabalhos analisando pacientes com FC de países em desenvolvimento que possam colaborar na elucidação dessa relação. O presente estudo objetiva comparar o estado nutricional com a capacidade ventilatória em pacientes com FC até 18 anos de idade atendidos em um Centro de Referência de um país em desenvolvimento, procurando estabelecer a relação desses fatores com condições sócio-econômicas e colonização pulmonar bacteriana.

## PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal prospectivo, com 85 pacientes com FC de 6 a 18 anos de idade recrutados em um Centro de Referência de um hospital universitário de atendimento terciário, Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS (HCPA), no sul do Brasil. Foram incluídos todos os pacientes de 6 à 18 anos que tinham o diagnóstico confirmado por história clínica e pelo menos dois testes de suor com valores de Cloro igual ou superior a 60 mEq/l, ou pela identificação de duas mutações no gene da FC. Pacientes em exacerbação pulmonar e terminais foram excluídos.

O estudo foi realizado entre julho de 2004 e dezembro de 2005 após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA e após obtenção do Consentimento Livre e Esclarecido dos pais ou responsáveis.

### **Avaliação nutricional**

Peso e estatura foram determinados sempre pelo mesmo avaliador usando técnicas padronizadas. Peso foi obtido com o paciente vestindo apenas um avental padronizado em balança eletrônica de marca Filizola® com carga máxima de 150 Kg e variação de 50g. A estatura foi mensurada em estadiômetro fixo na parede com os pacientes sem calçados ou adereços no cabelo, com os calcanhares unidos, de costas para o antropômetro, os braços relaxados ao longo do corpo e a cabeça na posição vertical, com os olhos fixos à frente. Enquanto o avaliado inspira, o cursor horizontal é abaixado até o ponto mais alto da sua cabeça.

A circunferência do braço (CB) foi obtida no ponto médio do braço não dominante com fita métrica flexível e inextensível marca Barlow®. A dobra cutânea tricipital (DCT) foi medida no ponto médio do braço não dominante com o compasso de dobras cutâneas Harpenden skinfold caliper. A circunferência do músculo do braço foi calculada pela

equação:  $CMB (cm) = CB - (DCT \text{ mm} \times 0,314)$ . Todos os valores foram comparados com os critérios estabelecidos por Frisancho (1981)<sup>10</sup>.

Os dados de peso e estatura foram tratados pelo programa ANTHRO (*Software for calculating Pediatric Anthropometry, v.1,02,1999*) que utiliza os padrões do *National Center for Health Statistics* (NCHS, 1977) como referência e calcula o percentil e escores-Z para os índices Peso/Idade (P/I), Estatura/Idade (E/I) e Peso/Estatura (P/E)<sup>11</sup>.

O percentil de índice de massa corpórea (PIMC) foi calculado no programa SAS (*SAS Institute Inc, Cary, NC*) usando os valores de referência do *Center for Disease Control* (Internet: <http://www.cdc.gov/growthcharts>).

Os parâmetros nutricionais utilizados foram o escore-Z de P/I e E/I, percentil de IMC e o percentual do peso/estatura [% P/E (Peso atual/Peso do Percentil correspondente à estatura).100] conforme recomendado no *European Consensus e CFF Pediatric Nutrition Consensus Report*<sup>12,13</sup>

A ingestão dietética foi avaliada pelo Registro Alimentar de 3 dias, não consecutivos, com pesagem dos alimentos consumidos<sup>14</sup>. Para pesagem dos alimentos foi fornecida uma balança com capacidade máxima de 2 kg e com divisão mínima de 25g e para medir os líquidos foi fornecido um copo medidor de plástico tipo Becker com capacidade para 600ml e com divisões mínimas de 10ml. O paciente e/ou responsáveis foram treinados para preencherem corretamente esse registro. O cálculo do Registro alimentar foi realizado no Programa de informática CIS/EPM<sup>15</sup> e comparado com a RDA de 1989<sup>16</sup>.

A dosagem de albumina sérica foi realizada pelo método colorimétrico verde de bromocresol na avaliação sistemática anual e coletada no prontuário.

### **Avaliação da função pulmonar**

A espirometria foi realizada para aferição do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>), parâmetro mais comumente empregado na literatura para quantificar o defeito ventilatório obstrutivo, característico na FC<sup>1,6,7</sup>. Foi realizada curva fluxo-volume no espirômetro Master Screen Jaeger® (Wuerzburg, Alemanha) utilizando-se a tabela de Zapletal para os previstos<sup>17</sup>. A espirometria foi realizada sempre pelo mesmo avaliador e sua qualidade foi avaliada pelo médico assistente através da análise das curvas. A técnica da realização da espirometria é baseada nas diretrizes para testes de Função Pulmonar 2002<sup>18</sup>.

### **Outros dados**

O Escore de Shwachman (ES) foi obtido através da avaliação do médico do paciente e da nutricionista pesquisadora<sup>19</sup>.

O exame bacteriológico da amostra de escarro foi realizado pela semeadura primária nos seguintes meios seletivos: Ágar manitol para detecção de *Staphilococcus aureus*, Ágar chocolate para detecção de *Haemophilus* sp, Ágar McConkey para detecção de bacilos gram negativos, Ágar cetrimide para detecção de *Pseudomonas aeruginosa*, sendo realizada a prova de coagulase para *Staphilococcus aureus*. O antibiograma foi baseado na *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 2006.

O protocolo utilizado baseava-se em dados coletados do prontuário como data de nascimento, sexo, idade, data do diagnóstico, motivo do diagnóstico, suplementação enzimática e vitamínica, média de dias de internação hospitalar, glicemia de jejum, colonização bacteriana, eletrólitos no suor e teste genético. Os responsáveis foram entrevistados quanto à renda familiar mensal e grau de escolaridade dos mesmos.

### **Análise Estatística**

O cálculo do tamanho da amostra foi obtido considerando-se um  $r = 0,40^{20}$  na associação entre  $VEF_1$  e Percentil de IMC. Baseado num nível de significância de 1%, intervalo de confiança de 99% e com um poder estatístico de 90%, estimou-se 86 casos.

Os valores de  $VEF_1$  foram comparados entre as diferentes variáveis categóricas dicotômicas utilizando-se o teste  $t$  de Student e pela análise de variância quando da existência de mais de 2 grupos. A relação do  $VEF_1$  com as variáveis quantitativas foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson. Realizou-se análise de regressão linear bivariada. As variáveis que apresentaram associação com a variável dependente ( $VEF_1$ ), estatisticamente significantes em torno de 0,15 foram incluídas na análise multivariável subsequente. A análise de regressão múltipla foi utilizada para verificar a associação independente dos fatores em estudo.

Para testar os níveis de sensibilidade e especificidade para prever um  $VEF_1$  de 60% realizou-se uma *Receiver Operating Characteristics (ROC) curva*.

O nível de significância adotado foi de 0,05 e as análises foram realizadas no programa *Statistical Package for Social Sciences* (versão 12.0 SPSS Inc., Chicago, IL).

## **RESULTADOS**

Dos 86 pacientes estudados, 1 foi excluído devido a espirometria não preencher os requisitos de qualidade. A amostra estudada constitui-se de 55,3% de pacientes do sexo masculino com idade média de 11,2 anos ( $\pm 3,2$  anos) e idade no diagnóstico de 2,5 anos ( $\pm 3,2$  anos). Os principais motivos do diagnóstico foram pneumonia de repetição em 56% dos pacientes, esteatorréia em 51% e baixo peso em 43% dos pacientes. O número médio de



internações passadas na amostra foi de 8,3 ( $\pm$  9,03) e a média de dias por internação foi de 16,14 ( $\pm$  5,84).

Em torno de 45,9% dos pacientes eram procedentes de Porto Alegre e Região Metropolitana e 20% da Região Nordeste do estado do Rio Grande do Sul.

Nos dados referentes à situação sócioeconômica familiar, 28% dos pais eram autônomos e 17,6% eram agricultores; 43,5% das mães eram do lar e 16,5%, professoras; 38,8% dos pais e 34% das mães apresentavam o ensino fundamental incompleto. Percebiam uma renda familiar média de R\$ 1511,00. A mediana da renda das famílias foi abaixo de R\$ 1000,00, ou seja, 3,3 salários mínimos nacionais.

A identificação genética foi constatada em 84,7% da amostra, sendo 34,1% dos pacientes heterozigotos e 20% homozigotos para  $\Delta$ F508 e 30,6% apresentavam outras mutações.

Quanto à colonização/infecção bacteriana, 3,5 % dos pacientes não apresentavam presença de colonização/infecção bacteriana no último ano, 74,1% apresentavam *Staphylococcus aureus*, 18,8% *Staphylococcus aureus* metilina resistente, 52,9% *Pseudomonas aeruginosa* e 24,7% apresentavam *Pseudomonas aeruginosa* mucóide.

A glicemia de jejum foi de 95,01 mg/dL, em média, com desvio padrão de 18,69 mg/dL, sendo que 5,9% dos pacientes tinham diagnóstico de diabetes mellitus (DM).

A insuficiência pancreática estava presente em 87,1% dos pacientes analisados. A suplementação vitamínica era utilizada regularmente por 97,6% dos pacientes. Os suplementos nutricionais regularmente utilizados por esses pacientes são polímeros de glicose e dieta líquida hipercalórica com 1,5 Kcal/ml e 65,9% dos pacientes utilizam um ou mais suplementos por via oral e 9,4% faziam suplementação noturna por gastrostomia.

Nos dados referentes ao estado nutricional apresentado na Tabela 1, 91,8% dos

pacientes eram eutóficos considerando como ponto de corte acima do percentil 10, 83,5%, eram eutróficos baseado em 90% do % P/E segundo critérios dos Consensos de FC<sup>12,13</sup>. A albumina sérica, considerada também um marcador do estado nutricional, teve como valor médio encontrado 4,38 mg/dL ( $\pm$  0,44), sendo que somente dois pacientes apresentaram valor de albumina sérica menor que 3,5 mg/dL que é o limite inferior deste exame laboratorial. A circunferência muscular do braço encontrava-se abaixo do percentil 5 em 16,5% dos pacientes e acima do percentil 25 em 47% deles. A dobra cutânea tricipital em 10,6% dos pacientes encontrava-se abaixo do percentil 5 e em 51,8% dos pacientes acima do percentil 25.

O VEF<sub>1</sub> médio encontrado foi de 84,1% ( $\pm$  24,37) e foi associado significativamente com Percentil de IMC (R = 0,312, p = 0,004) (Fig. 1), % P/E (R = 0,271, p = 0,012), escore Z P/I (R = 0,275, p = 0,011), albumina (R = 0,427, p = 0,000) (Fig.2), anos de escolaridade da mãe (R = 0,229, p = 0,035), número de internações hospitalares (R = -0,481 p = 0,000) e escore de Shwachman (R = 0,685, p = 0,000). Não houve correlação com escore Z P/E, ingestão dietética, anos de escolaridade do pai, idade, tempo e idade de diagnóstico.

Em relação à colonização/infecção bacteriana, os pacientes com MRSA apresentavam um VEF1 de 60,53%, comparado com 89,57% (p < 0,001) do grupo oposto. Da mesma forma, os pacientes colonizados/infectados por *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram um VEF1 de 77,87 % contra 91,12% (p= 0,011) para quem não era colonizado.

Os pacientes com DM apresentavam um VEF1 médio de 59,32% comparado com 85,65% nos pacientes sem DM (p = 0,018). Da mesma forma, o VEF1 dos pacientes com insuficiência pancreática foi de 81,87%, enquanto os pacientes sem, apresentavam VEF1 de 99,11% (p = 0,028).

Os meninos apresentaram um VEF<sub>1</sub> de 77% comparado com 92,89% das meninas (p = 0,002). Os pacientes  $\Delta$ F508 homocigotos e heterocigotos apresentaram um VEF<sub>1</sub> de 79,11% e 78,48%, respectivamente, e significativamente menor do que os pacientes com

outras mutações (96,15%) ( $p = 0,002$ ).

As variáveis que na análise de regressão bivariada apresentaram associação com  $p \leq 0,15$  com a variável dependente ( $VEF_1$ ), foram incluídas na análise multivariável subsequente. Os preditores significativos para  $VEF_1$  estão apresentados na Tabela 2 ( $F = 4,951$   $p = 0,000$ ), sendo que 37,9% ( $r^2$  ajustado) da variabilidade observada no  $VEF_1$  é explicada estatisticamente por esse modelo. A análise de regressão demonstrou que, controlado os demais fatores, apresentar o IMC menor que Percentil 10 está associado a uma queda do  $VEF_1$  de 25,58% e ter uma albumina menor ou igual a 4,1mg/dL equivale a uma diminuição de 18,6% no  $VEF_1$ . Ser colonizado/infectado por MRSA equivale a uma redução de 14,4 % no  $VEF_1$ . Colonização/infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, sexo e anos de estudo da mãe não foram estatisticamente significativos. O gráfico de resíduos e o teste de normalidade não mostram nenhuma tendência que indique estar a análise inadequada.

O teste da curva ROC da albumina para predizer um  $VEF_1$  de 60% mostrou uma área de 0,79, IC 95%: 0,67-0,91,  $p = 0,001$ . A sensibilidade, para um ponto de corte de 4,25 mg/dL, foi de 76,9% e a especificidade de 72,2% com uma acurácia de 85,7%.

## DISCUSSÃO

No presente estudo a média de idade foi de 11,2 anos, sendo a média de idade no diagnóstico de 2,5 anos. Dados do registro Latino-Americano de Fibrose Cística, incluindo dados brasileiros, mostram que a média de idade no diagnóstico é de 4,2 anos<sup>21</sup>, evidenciando que na amostra estudada o diagnóstico é realizado mais precocemente. Por outro lado, dados da *Cystic Fibrosis Foundation* de 2002 revelam que a mediana da idade no diagnóstico nos estados Unidos é de 6 meses<sup>22</sup>. Estudo conduzido por Alvarez em população de pacientes com FC no Brasil demonstrou que as características clínicas e laboratoriais desses pacientes não diferem das populações de outros países, exceto a maior

idade no diagnóstico e a menor sobrevida, defendendo o diagnóstico precoce e a importância do tratamento para aumento da sobrevida <sup>21</sup>.

A situação socioeconômica das famílias refletiu as condições de um país em desenvolvimento, evidenciando uma baixa renda familiar e baixa escolaridade. A variável anos de estudo das mães foi significativamente correlacionada com VEF<sub>1</sub> (p=0,035). Carvalhaes e Benício (2002)<sup>23</sup>, estudando a relação da capacidade materna de cuidar e desnutrição, observaram que a baixa escolaridade materna mais do que duplicou o risco de desnutrição. Shechter et al. verificaram risco de morrer 3,65 vezes maior em pacientes com FC mais pobres, os quais também apresentavam valores de função pulmonar e estado nutricional deteriorados<sup>24</sup>. Outro estudo recente demonstrou que pacientes com melhor nível socioeconômico apresentam risco 40% menor em relação à mortalidade quando comparados com pacientes de nível socioeconômico inferior<sup>25</sup>.

A prevalência de insuficiência pancreática foi de 87,1 % (n = 74), sendo semelhante aos dados encontrados na literatura<sup>13,22</sup>. Além disso, no presente estudo foi verificada uma diferença significativa na função pulmonar dos pacientes com insuficiência pancreática. Gaskin et al. demonstraram que pacientes com função pancreática normal tinham melhor função pulmonar e menor declínio dessa função ao longo do tempo em relação a pacientes com insuficiência pancreática<sup>26</sup>.

*Diabetes mellitus* foi encontrado em 5,9% da amostra e esses pacientes apresentavam um pior VEF<sub>1</sub> comparado aos não diabéticos (p= 0,018). The *Cystic Fibrosis Foundation* relata uma prevalência de 12% de DM e intolerância à glicose nos pacientes dos Estados Unidos e Canadá<sup>22</sup>. Um estudo multicêntrico europeu realizado em 1995 encontrou 4,9% dos pacientes diabéticos<sup>27</sup>. A prevalência de diabetes na FC aumenta com a idade<sup>28</sup>, mais de 25% dos pacientes acima de 20 anos têm diagnóstico de DM<sup>29</sup>. A literatura aponta a associação entre presença de diabetes mellitus e piora da função pulmonar. Uma análise transversal de 7566 pacientes arrolados no *European Epidemiologic Registry of Cystic*

*Fibrosis* encontrou o % predito de VEF<sub>1</sub> menor em pacientes diabéticos em todas as idades<sup>30</sup>. Possivelmente o presente estudo tenha encontrado uma prevalência menor de diabéticos por tratar-se de uma população jovem e pelo viés de sobrevivência.

O escore de Shwachman (ES) médio foi 80,4, semelhante ao encontrado por Henri et al., que analisando uma amostra de 70 pacientes encontrou um ES médio de 78,87<sup>31</sup>. O ES foi associado significativamente com VEF<sub>1</sub>, semelhante ao observado em outros estudos<sup>21,32</sup>. O ES tem sido considerado um bom método de avaliação da gravidade da doença, apesar de ser muito criticado por seu caráter subjetivo e por não contemplar a função pulmonar dos pacientes. Parece, no entanto, que é possível inferir uma pior função pulmonar em pacientes com escores mais comprometidos.

Um total de 48,2% dos pacientes estavam colonizados/infectados por *Pseudomonas aeruginosa* e 74,1%, por *Staphylococcus aureus*, índices próximos ao encontrado em outros estudos<sup>21,33,34</sup>, exceto para *Pseudomonas aeruginosa* que a prevalência é menor que a encontrada na literatura. A menor colonização/infecção por *Pseudomonas aeruginosa* pode ser explicada por ser um grupo relativamente jovem.

A relação entre a presença de colonização/infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e piora da função pulmonar está bem estabelecida na literatura. Steinkamp e Wiedemann (2002) comprovam que a função pulmonar diminuiu em 56% dos adolescentes com *Pseudomonas aeruginosa* e que pacientes desnutridos colonizados apresentaram pior função pulmonar em relação aos não colonizados<sup>9</sup>. Foi evidenciado no presente estudo que a presença de *Pseudomonas aeruginosa* nos pacientes avaliados está relacionada a um menor VEF<sub>1</sub> ( $p = 0,011$ ), porém no modelo de regressão esta diferença não foi significativa, ao contrário do que foi encontrado em relação à colonização/infecção por MRSA. A infecção por essa bactéria provocou redução significativa na função pulmonar, sendo um dos preditores de VEF<sub>1</sub>. A coinfeção por MRSA possivelmente tenha um impacto maior sobre o

pulmão, no entanto, estudos que avaliem separadamente o efeito dessa bactéria são necessários para maior compreensão de sua ação.

Um estudo que avaliou 10 pacientes com FC e MRSA concluiu que a infecção por MRSA não afetava significativamente a função pulmonar, mas sim o crescimento<sup>35</sup>. No presente estudo a colonização/infecção não foi correlacionada com PIMC ou % P/E, mas somente com o VEF<sub>1</sub>.

A mutação predominante nesse estudo foi  $\Delta$ F508, presente em 54,1% dos pacientes, sendo 20% homozigotos para essa mutação. No Brasil, estudos de Raskin et al. encontraram 47% de freqüência da mutação  $\Delta$ F508 e 20% de pacientes homozigotos<sup>36</sup>. A maior colonização de povos de origem caucasiana no estado do Rio Grande do Sul pode explicar o maior percentual encontrado no estudo, no entanto ainda reflete a miscigenação de raças no Brasil, pois a incidência é menor que na Europa e Estados Unidos<sup>37,38</sup>.

Não houve diferença na função pulmonar dos pacientes  $\Delta$ F508 homozigotos e heterozigotos, somente quando comparados a outras mutações. Estudo conduzido por Alvarez et al. também não encontrou diferenças significativas entre os homozigotos e heterozigotos<sup>21</sup>.

A associação negativa significativa de VEF<sub>1</sub> com número de internações hospitalares demonstra o aumento do custo com a evolução da doença pulmonar e reforça a necessidade de compreensão dos fatores preditivos da função pulmonar para que possam ser controlados, retardando o comprometimento pulmonar.

No presente estudo as meninas apresentavam melhor função pulmonar que os meninos. Os dados de literatura quanto à influência do sexo no curso da FC são controversos. Steinkamp e Wiedemann (2002)<sup>9</sup> relataram que as meninas apresentaram melhor VEF<sub>1</sub>, enquanto no estudo de Corey et al., meninos tinham uma doença mais branda que as meninas, demonstrado por um pequeno declínio na função pulmonar e maior

sobrevida<sup>39</sup>.

O % P/E encontrado na amostra foi de 100,46% e o PIMC médio foi de 45,1 demonstrando o bom estado nutricional desses pacientes com FC. O % P/E e o Percentil IMC foram utilizados por serem os indicadores nutricionais recomendado pelo *European Consensus e CFF Pediatric Nutrition Consensus Report*<sup>12,13</sup> que estabelecem como ponto de corte para determinar falha nutricional 90% P/E e PIMC entre 10 e 25 para risco nutricional e abaixo do Percentil 10 para desnutrição. Nesse estudo 17,64% dos pacientes apresentavam % P/E abaixo de 90%, 14,1% tinham PIMC entre 10 e 25 e 8,2 % estavam abaixo do Percentil 10, demonstrando uma baixa prevalência de desnutrição na amostra, mesmo avaliando-se pelos critérios rigorosos estabelecidos pelos consensos de FC.

Estudo comparando o uso do % P/E e Percentil de IMC em pacientes com FC concluiu que % P/E subestimou a gravidade da desnutrição em pacientes com baixa estatura e superestimou em pacientes altos, no entanto percentil de IMC e % P/E foram correspondentes em pacientes de estatura média. Comparado com a função pulmonar, percentil de IMC apresentou melhor correlação com VEF<sub>1</sub><sup>20</sup>. No presente estudo, também, percentil de IMC demonstrou melhor correlação com VEF<sub>1</sub>.

Em 1997, dados da *Cystic Fibrosis Foundation* apontaram uma prevalência de 28 % de crianças com FC abaixo do percentil 10 em relação a sua altura e cerca de 33 % tinham seu peso abaixo do percentil 10<sup>8</sup>. Steinkamp e Wiedemann (2002)<sup>9</sup> demonstraram um valor médio de % P/E de 96,6% de 6 à 12 anos e 97,6% de 12 á 18 anos. Martinez-Costa et al. (2005)<sup>1</sup> encontraram 97% P/E em uma amostra de pacientes com FC.

Em relação à composição corporal foi encontrada uma depleção de reserva de gordura pela DCT em 10,6% dos pacientes e depleção de massa muscular estimada pela CMB em 16,5%. Fiates et al., 2001 estimou em Florianópolis 46 % de pacientes com depleção muscular, justificado devido ao estado crônico de estresse catabólico ou desnutrição ligados

a exacerbações pulmonares que afetam adversamente o balanço energético e o metabolismo protéico<sup>40</sup>.

A boa aderência ao tratamento nutricional nessa amostra também pode ser observada pela ingestão energética. A média de ingestão comparada com a RDA, avaliada em 82 pacientes foi de 124,56% RDA, sendo a distribuição de nutrientes de 14,6% Proteínas, 29,9% Lipídios e 55,2% de carboidratos e 51,7% dos pacientes apresentaram ingestão energética acima de 120% RDA. Os requerimentos nutricionais para FC estão estimados em 120 a 150% RDA para otimização do crescimento e equilíbrio energético e a recomendação de nutrientes para FC estabelece parâmetros de 12-15% Proteínas, 35-45% lipídios e 35-45% carboidratos<sup>41</sup>. Os percentuais de macronutrientes encontrados estão dentro do padrão recomendado para a população em geral evidenciando equilíbrio na distribuição da dieta. No entanto a contribuição dos alimentos ricos em gordura poderia ser um pouco maior em detrimento aos carboidratos.

Um estudo que acompanhou a média do percentual de ingestão alimentar em relação à RDA observou que esta, primeiramente era de 83,6 % e após 4 anos de acompanhamento nutricional, aumentou significativamente para 107,9 %, melhorando o estado nutricional desta amostra<sup>42</sup>.

Outro estudo encontrou uma média de ingestão energética de 117% RDA e percentuais de nutrientes de 35,7% lipídios, 47,9% carboidratos e 15,2% proteínas, sendo que somente 40% dos pacientes atingiram a recomendação de 120% RDA<sup>43</sup>.

A associação entre estado nutricional e função pulmonar encontrada nesse estudo já tem sido demonstrada na literatura. Pedreira et al. (2005) encontraram associação significativa entre escore Z IMC e VEF<sub>1</sub> ( $r= 0,59$ ,  $p= 0,0001$ ) e entre massa muscular e VEF<sub>1</sub> ( $r=0,30$ ,  $p= 0,03$ )<sup>7</sup>. Hart et al. (2004) demonstraram a correlação entre estado nutricional e força do diafragma<sup>3</sup>. Tem sido postulado que a desnutrição leva a perda de massa muscular, a diminuição da força de contração do diafragma, da força e resistência dos



músculos respiratórios e ao comprometimento da função imunológica. Por outro lado, o aumento do trabalho respiratório, a interação entre o processo inflamatório e infeccioso aumentam a demanda energética colaborando com o comprometimento da função pulmonar

1,2,4,5

O presente estudo por tratar-se de uma análise transversal aponta apenas para as associações, sem, contudo, ser possível estabelecer uma relação causa efeito entre comprometimento de estado nutricional e função pulmonar.

Uma limitação desse estudo foi não ter avaliado os estágios de desenvolvimento puberal. O atraso do desenvolvimento puberal é relatado em FC e pode intervir no estado nutricional. Outra possível limitação é o viés de sobrevivência, apenas 20% da amostra tinha mais de 14 anos. Esse estudo também não avaliou a função hepática dos pacientes que poderia estar interagindo com as demais variáveis.

A albumina aparece no presente estudo fortemente relacionada com o VEF<sub>1</sub> ( $r= 0,427$ ,  $p= 0,000$ ). Estudos têm relacionado albumina com gravidade da doença pulmonar e como fator de pior prognóstico em pacientes com FC<sup>44,45</sup>. Albumina é um potente antioxidante que está presente em altas concentrações no fluido extracelular e é capaz de prevenir a inativação do inibidor da  $\alpha_1$ -proteinase<sup>46</sup>. Albumina pode ser essencial na manutenção da glutathiona pulmonar<sup>47</sup>. Albumina tem sido encontrada no escarro de pacientes com FC modificada oxidativamente, que pode resultar em perda de sua função antioxidante<sup>48</sup>.

Estudo que avaliou um modelo para prever expectativa de vida em pacientes com FC encontrou níveis plasmáticos baixos de albumina como preditor para sobrevida. Os autores sugerem que albumina seja um marcador do estado nutricional mais sensível que % P/E<sup>46</sup>. Albumina foi associada com maior morbidade e mortalidade em pacientes com FC<sup>48</sup>.

A análise bivariada permitiu identificar as variáveis preditoras de VEF<sub>1</sub> e seu grau de associação. A renda não foi escolhida por estar associada a anos de escolaridade. Percentil

de IMC, % Peso/Estatura e ZP/l foram associadas individualmente com  $VEF_1$  e entre si. Percentil de IMC foi a variável utilizada no modelo por ter o melhor  $r^2$  e por estudos anteriores que a identificaram com a melhor associação<sup>20</sup>. DM não foi incluída no modelo devido a baixa prevalência de pacientes diabéticos na amostra.

Níveis séricos de albumina foram categorizados em quartis para melhor tentar explicar no modelo quais valores de albumina estão associados com redução de  $VEF_1$ . O PIMC também foi categorizado com o mesmo objetivo. A análise de regressão linear multivariável possibilitou estabelecer o ponto de corte de IMC no percentil 10 e de níveis séricos de albumina até 4,1 mg/dL como preditores de  $VEF_1$ . A colonização por MRSA também foi significativamente associada com redução de  $VEF_1$ .

A associação do IMC no percentil 10 com  $VEF_1$  fortalece o ponto de corte para desnutrição pelo *CFF Pediatric Nutrition Consensus Report*, embasando o estabelecimento de pontos de corte mais rigorosos para FC. Esse padrão mais rigoroso de classificação implica uma detecção precoce do risco nutricional, possibilitando uma intervenção nutricional efetiva que pode diminuir a prevalência de desnutrição e risco nutricional, melhorando a sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

Albumina de 4,25 mg/dL foi associada como preditora de  $VEF_1$  60% com uma boa sensibilidade, especificidade e acurácia, possivelmente por ser um indicador mais sensível do estado nutricional e por sua interação na reação inflamatória.

Os resultados desse estudo permitem concluir que IMC abaixo do percentil 10 é fator preditivo de redução de  $VEF_1$ . Contudo, a relação causal entre estado nutricional e função pulmonar não está completamente elucidada. Estudos longitudinais possivelmente possam complementar esses resultados com mais propriedade, buscando entender a associação entre albumina, estado nutricional e  $VEF_1$ .

**AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes que se dispuseram a colaborar com o estudo, ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Serviço de Pneumologia, Seção de Pneumologia Pediátrica, Serviço de Nutrição e Dietética, pelo apoio. Ao FIPE (Fundo de Incentivo a Pesquisa) e GPPG (Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo suporte financeiro.

**REFERENCIAS**

1. Martínez-Costa C, Escribano A, Gómez FN, et al. Intervención nutricional na niños na fibrosis quística. Relación con la función pulmonar. *Nutr Hosp* 2005;3:182-8.
2. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142:624-30.
3. Hart N, Tounian P, Clément A, et al. Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1201-6.
4. Winklhofer- Roob BM. Vitamin E supplementation in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:120-2.
5. Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:971-2.
6. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;112:588-92.
7. Pedreira CC, Robert RGD, Dalton V, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:276-80.
8. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: Analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000;137:374-80.
9. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002; 57:596-601.
10. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;35:2540.
11. National Center for Health Statistic. Growth curves for children birth-18 years: United States Department of Health Education and Welfare. *Vital and Health Statistic* 1977;11, 165.
12. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51-75.
13. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246-59.
14. Moulin CC, Tiskievicz F, Zelmanovitz T, et al. Use of weighed diet records in the evaluation of diets with different protein contents in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1998;67:853-7.
15. Anção MS, Cuppari L, Tudisco ES, et al. Sistema de Apoio à Nutrição (Software). V. 2.5<sup>a</sup>. Universidade Federal de São Paulo 1993.

16. Food and Nutrition Board, National Research Council, NAS. Recommended Dietary Allowances, 10<sup>th</sup> ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
17. Zapletal A, Motoyama EK, Gibson LE, Bouhuys A. Pulmonary mechanics in asthma and cystic fibrosis. *Pediatrics* 1971;48:64-72.
18. Pereira CAC, Neder NA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2002;28:238.
19. Schwachmann H, Kulczycki LL. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958;96:6-15.
20. Zhang Z, Lai H. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:982-91.
21. Alvarez, Alfonso E. et al. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5):371-9.
22. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry. Bethesda, Maryland: 2002 Annual Data Report; 2003.
23. Carvalhaes MABL, Benício MHA. Capacidade materna de cuidar e desnutrição infantil. *Rev saúde Pública* 2002;36(2):188-97.
24. Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1331-7.
25. O'Connor GT, Quinton HB, Kahn R, Robichaud P, Maddock J, Lever T, et al. Case-mix adjustment for evaluation of mortality in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:99-105.
26. Gaskin K, Gurwitz D, Durie P, Corey M, Ivison H. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982;100:857-62.
27. Rosenecker J, Eichler I, Kuhn L, Harms HK, Von der Hardt J. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;127:441-3.
28. Moran A. Cystic fibrosis-related diabetes: an approach to diagnosis and management. *Pediatr Diabetes* 2000;1:41-8.
29. Lannig S, Thorsteinsson B, Lung-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr* 1994;83(1):72-7.
30. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Investigators of the European epidemiologic registry of cystic fibrosis. 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(5):343-50.
31. Henri RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1992;12:158-61.

32. Assis I, Camargos PAM, Reis FJC, Sulmonett N, Carneiro APS. Assessing correlations between spirometry and Shwachman-Kulczycki score in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:305-9.
33. Burns JL, Gibson RL, Mcnamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 2001;183:444-52.
34. Dornelas EC, Fernandes MIM, Galvão LC, Silva GA. Estudo do quadro pulmonar de pacientes com Fibrose Cística. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:295-9.
35. Miall LS, McGinley NT, Brownlee, Conway SP. Methicilin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001;84:160-2.
36. Raskin S, Phillips JA 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Gen* 1993;46:665-9.
37. Cystic fibrosis Genetic Analysis Consortium – Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Human Mutation*. 1994;4:167-77.
38. Guilloud-Batalie M, De Crozes D, Rault G, Degioanni A, Feingold J. Cystic fibrosis mutations: report from the French Registry. The Clinical Centers of the CF. *Hum Hered*. 2000;50:142-5.
39. Corey M, Edwards I, Levison H et al. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997;131:809-14.
40. Fiates, Giovanna Medeiros Rataichesk et al. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. *Revista de Nutrição*. 2001;14(2):95-101.
41. Arias MM, Bozano GP, Osés JS, Allué IP. Fibrosis quística: aspectos nutricionales. *An Esp Pediatr* 2001;54:575-81.
42. Walkowiak J, Przyslawski J. Five-year prospective analysis of dietary intake and clinical status in malnourished cystic fibrosis patients. *Journal of Human Nutrition Dietetics*. 2003;16:225-31.
43. White, H. et al. Dietary intakes in adults patients with cystic fibrosis – do they achieve guidelines? *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004;3:1-7.
44. Abman SH, Reardon C, Accurso FJ, et al. Hypoalbuminemia at diagnosis as a marker for severe respiratory course in infants with cystic fibrosis identified by newborn screening. *J Pediatr* 1985; 107:933-5.
45. Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000;16:1056-60.
46. Winklhofer-Roob BM. Cystic fibrosis: nutritional status and micronutrients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:293-7.
47. Cantin AM. Bafilomycin A<sub>1</sub>, an inhibitor of vascular proton ATPase, suppresses glutathione synthesis in lung epithelial cells. *Pediatr Pulmonol* 1999;19 Suppl:A307.

48. Winkhofer-Roob BM, Sitzwohl B, Waeg G et al. Oxidative protein modifications induced by 4-hydroxy-2,3-transnonenal and hypochlorous acid are present in bronchial secretions of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;19 Suppl:A307.

**Tabela 1 – Características nutricionais dos pacientes com FC**

| <b>Características</b>      | <b>(n= 85)</b>    | <b>IC 95%</b>   |
|-----------------------------|-------------------|-----------------|
| Peso (Kg)                   | 37,19 ± 12,5      | (17,4 – 81,8)   |
| Estatura (cm)               | 143,24 ± 17,09    | (111 – 183)     |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )    | 17,56 ± 2,42      | (13,04 – 25,94) |
| Percentil IMC               | 45,13 ± 26,55     | (0,01 – 99,39)  |
| % Peso/Estatura             | 100,46 ± 13,04    | (65 – 160)      |
| Percentil P/I               | 40,93 ± 28,81     | (0,12 – 99,8)   |
| Escore Z P/I                | -0,27 ± 1,16      | (-3,05 – 3,74)  |
| Percentil E/I               | 42,56 ± 29,83     | (0,09 – 99,80)  |
| Escore Z E/I                | -0,24 ± 1,07      | (-3,12 – 3,43)  |
| CB (cm)                     | 20,92 ± 3,15      | (16 – 33)       |
| CMB (cm)                    | 17,87 ± 2,84      | (10,6 – 30,11)  |
| DCT (mm)                    | 9,43 ± 3,46       | (3,5 – 18,9)    |
| <b>Controle de ingestão</b> | <b>(n=82)</b>     |                 |
| Energia (Kcal/dia)          | 2699,95 ± 780,59  | (1195 – 5319)   |
| % Energia/RDA               | 124,56 ± 34,56    | (45 – 238)      |
| > 120% RDA n (%)            | 44 (51,7%)        |                 |
| % Proteína/VCT              | 14,61 ± 3,99      | (7 – 32)        |
| % Lipídio/VCT               | 29,9 ± 6,78       | (13 – 56)       |
| % Carboidrato/VCT           | 55,26 ± 8,68      | (15 – 75)       |
| Ca (mg)                     | 1176,52 ± 829,71  | (87 – 7112)     |
| P (mg)                      | 1414,52 ± 609,8   | (368 – 3158)    |
| Fe (mg)                     | 14,38 ± 6,19      | (4,51 – 36,87)  |
| Na (mg)                     | 3024,44 ± 1217,75 | (44 – 7482)     |
| K (mg)                      | 2772,3 ± 1074,22  | (765 – 6806)    |
| Zn (mg)                     | 8,26 ± 5,66       | (1,08 – 37,83)  |

P/I- peso para idade; E/I- estatura para idade



Tabela 2 - Regressão linear múltipla preditora de VEF<sub>1</sub>

| Variáveis                     | Modelo de Regressão Linear |                |              |
|-------------------------------|----------------------------|----------------|--------------|
|                               | $\beta$                    | IC 95%         | P            |
| <b>IMC &lt; P10</b>           | -25,58                     | -4,93 – -46,23 | <b>0,016</b> |
| <b>Albumina até 4,1 mg/dL</b> | -18,60                     | -4,51 – -32,69 | <b>0,010</b> |
| <b>MRSA</b>                   | -14,39                     | -1,02 – -27,76 | <b>0,035</b> |

variáveis com  $p < 0,05$

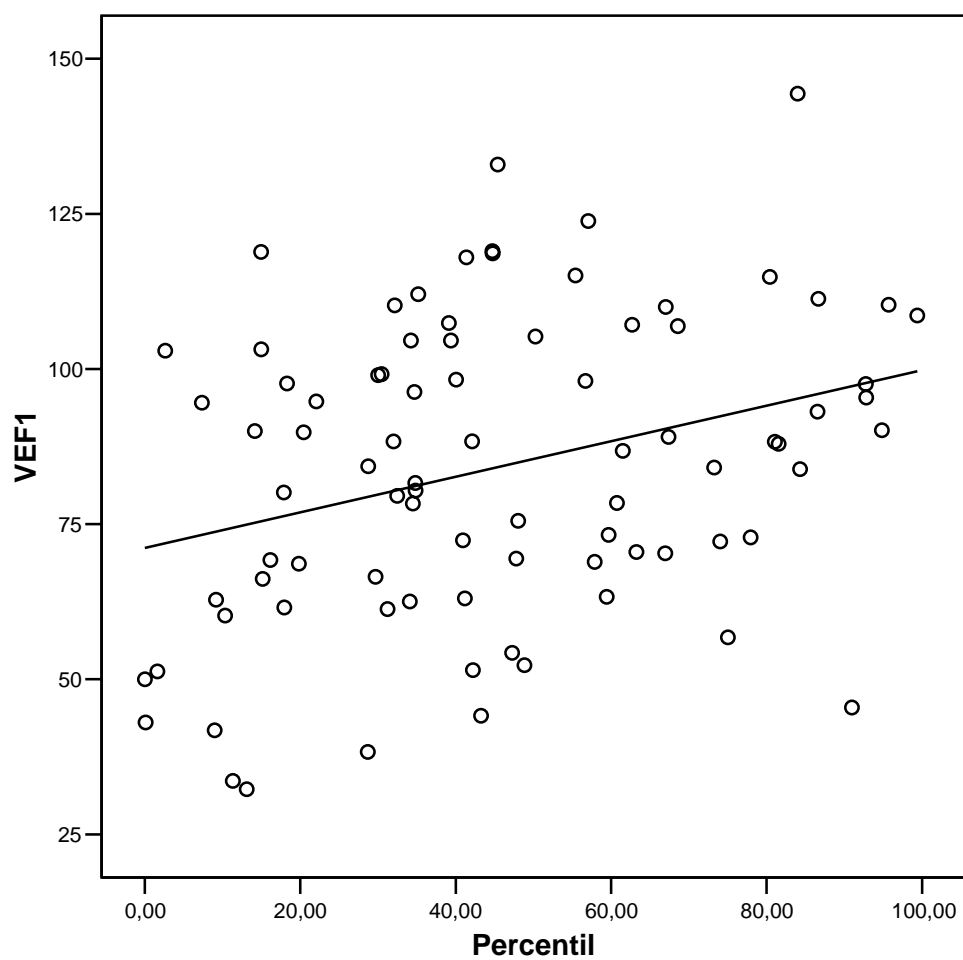


Figura 1 - Scatterplot do VEF<sub>1</sub> predito vs Percentil IMC

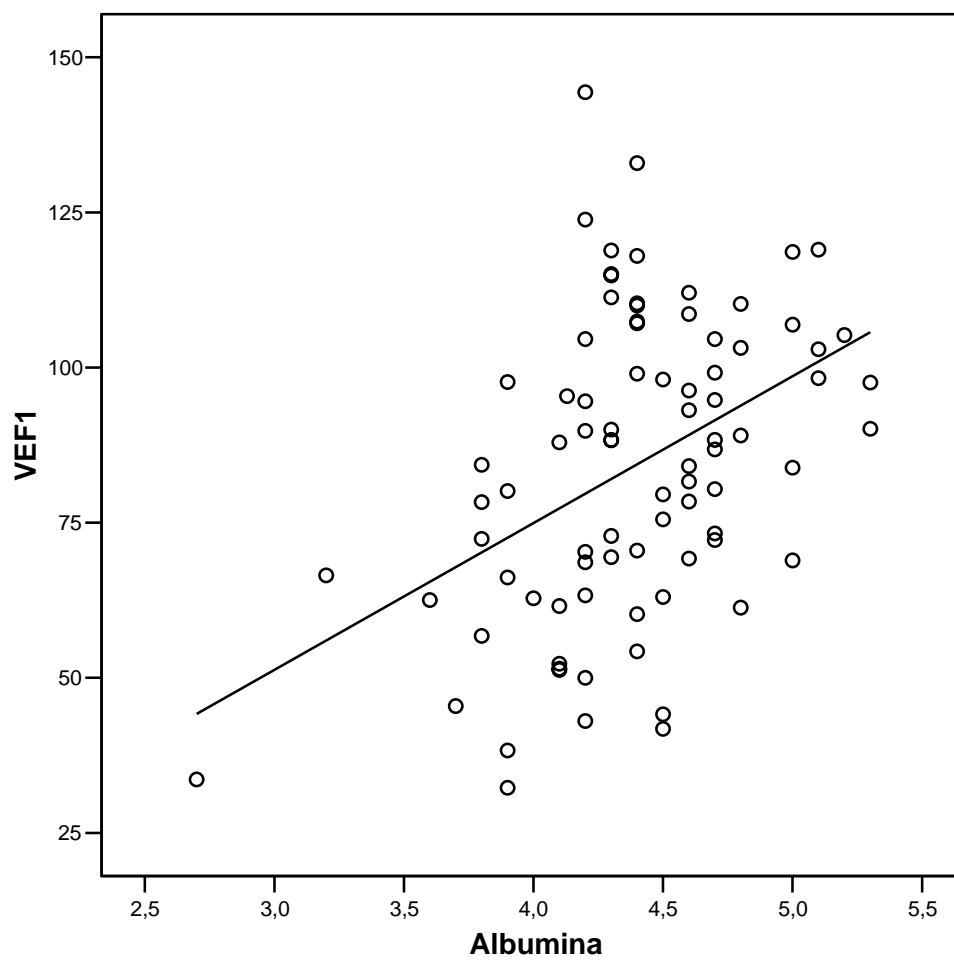


Figura 2 - Scatterplot do VEF<sub>1</sub> predito vs Albumina

---

---

**8 PAPER – NUTRITIONAL STATUS AND PULMONARY FUNCTION IN  
CYSTIC FIBROSIS PATIENTS**

---

---

## NUTRITIONAL STATUS AND PULMONARY FUNCTION IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Miriam Isabel S. S. Simon<sup>(1)</sup>, Sérgio S. Menna Barreto<sup>(2)</sup>

- <sup>(1)</sup> Dietitian at Hospital de Clínicas de Porto Alegre/ RS. Specialist in Clinical Nutrition. Graduated from Instituto Metodista de Educação e Cultura. M.Sc.student in Medicine: Medical Sciences at Universidade Federal do Rio Grande do Sul. [misantos@hcpa.ufrgs.br](mailto:misantos@hcpa.ufrgs.br)
- <sup>(2)</sup> Full Professor in Internal Medicine Department at Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Head of the Pulmonology Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. [smenna@terra.com.br](mailto:smenna@terra.com.br)

### Address for correspondence

Miriam Isabel Souza dos Santos Simon  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS  
Serviço de Nutrição e Dietética  
Rua: Ramiro Barcelos, 2350  
90035903 - Porto Alegre - RS Brazil  
Telephone: 51 2101 8410 / 51 98778648

**ABSTRACT**

**Objectives:** To evaluate the association between nutritional status and forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) in Cystic Fibrosis patients. To evaluate serum albumin levels, socioeconomic status and bacterial colonization with FEV<sub>1</sub>.

**Methods:** Prospective cross-sectional study, performed on 85 cystic fibrosis patients aged six to 18 years. The factors studied were nutritional status, serum albumin levels, socioeconomic status and bacterial colonization. The clinical outcome evaluated was expiratory volume at the first second – FEV<sub>1</sub>.

**Results:** FEV<sub>1</sub> was significantly associated with percentage of ideal body weight, body mass index (BMI) percentiles, albumin, colonization with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), pancreatic failure and mother's years of schooling. Regression analysis showed that if the other factors were controlled, presenting a BMI less than a 10<sup>th</sup> percentile is associated with a 25.58% drop in FEV<sub>1</sub>, and albumin less than or equal to 4, mg/dL, is equivalent to a 18.6% reduction in FEV<sub>1</sub>. Being colonized by MRSA is the equivalent to a 14.4% reduction in FEV<sub>1</sub>. Colonization by *Pseudomonas aeruginosa*, sex and mother's years of schooling were not statistically significant. Albumin at 4.25 mg/dL was associated as predictive of FEV<sub>1</sub> 60% with a 76.9% sensitivity and 72.2% specificity, and an 85.7% accuracy.

**Conclusions:** According to the results of this study, BMI below the 10th percentile is a predictive factor for FEV<sub>1</sub>. However, the causal relationship between nutritional status and pulmonary function has not yet been fully explained.

**Key words:** cystic fibrosis, nutritional status, pulmonary function

## INTRODUCTION

Nutrition plays an essential role in the survival and quality of life of patients with Cystic Fibrosis (CF). Various factors, including pancreatic failure, chronic suppurative pulmonary disease and anorexia may affect the energy balance, triggering malnutrition<sup>1</sup>.

Malnutrition may interfere in lung growth, reduce the lean mass leading to diminished force in the contraction of the diaphragm and respiratory muscles and in the capacity to repair pulmonary damage<sup>2,3</sup>. It may also lead to reduced exercise tolerance, diminished immune response and antioxidant deficit, including albumin, favoring the onset of a state of infection and inflammation<sup>1,2,4</sup>.

Pulmonary disease raises the energy demand and diminishes appetite by increasing the respiratory work due to progressive air flow obstruction. The inflammatory process, recurring infections and anorexia promoted the inflammatory mediators create a negative energy balance that leads to malnutrition<sup>1,3,5</sup>.

Several studies performed in developed countries have shown a relationship between malnutrition and progression of pulmonary disease, but have not established the causal relationship<sup>1,3,6,7,8,9</sup>. There are, however, few studies that might help elucidate this relationship, looking at CF patients in developing countries. The purpose of the present study is to compare nutritional status and ventilation capacity in patients with CF up to the age of 18, seen at a Center of Excellence in a developing country, attempting to establish the relationship between these factors and socioeconomic conditions and bacterial pulmonary colonization.

## PATIENTS AND METHODS

A prospective cross-sectional study was performed with 85 patients with CF, aged 6 to 18 years, recruited at a center of excellence of a tertiary care university hospital, Hospital de

Clínicas de Porto Alegre/RS (HCPA), in southern Brazil. All patients aged 6 to 18 who had their diagnosis confirmed by clinical history and by at least two sweat tests with chlorine values equal to or above 60 mEq/l, or by the identification of two mutations in the CF gene were included. Patients who were undergoing pulmonary exacerbation and end-stage patients were excluded.

The study was performed from July 2004 to December 2005, after approval by the Ethics and Research Committee at HCPA, and after obtaining the Free and Informed Consent of parents or guardians.

### **Nutritional evaluation**

Weight and height were always determined by the same evaluator using standardized techniques. Weight was obtained with the patient dressed only in a standard gown on a Filizola® electronic scale, with a maximum capacity of 150 kg and 50g variation. Height was measured on a stadiometer fixed to the wall, with the patients barefoot and not wearing any ornaments in their hair, heels joined together, back to the anthropometer, arms relaxed along the body and head held vertical, eyes looking straight ahead. While the person evaluated breathes in, the horizontal cursor is lowered to the highest point of his head.

Arm circumference (AC) was obtained at the mid-point of the non-dominant arm, with a flexible, non-extensible *Barlow*® measuring tape. The triceps skinfold (TSF) was measured at the midpoint of the non-dominant arm, with a Harpenden skinfold caliper. The arm muscle circumference was calculated by equation  $MAC (cm) = CB - (TSF \text{ mm} \times 0.314)$ . All the values were compared to the criteria established by Frisancho (1981)<sup>10</sup>.

The data on weight and height were handled by the ANTHRO program (*Software for calculating Pediatric Anthropometry, v.1,02,1999*) which uses the standards of the *National*



*Center for Health Statistics* (NCHS, 1977) as a reference and calculates the percentile and Z-scores for the Weight/Age (WA), Height /Age (HA) indexes <sup>11</sup>.

The the body mass index percentiles (BMIp) was calculated in the SAS (*SAS Institute Inc., Cary, NC*) program, using the reference values of the *Center for Disease Control* (Internet: <http://www/cdc.gov/growthcharts>).

The nutritional parameters used were the Z-score of WA (WAZ) and Z-score of HA (HAZ), BMIp and percentage of ideal body weight) [%IBW (Current weight/ Weight of Percentile corresponding to height).100] as recommended by the European Consensus and the CFF *Pediatric Nutrition Consensus Report*. <sup>12,13</sup>

Dietary intake was evaluated by the dietary records of 3 non-consecutive days, weighing the food consumed <sup>14</sup>. A scale with a maximum capacity of 2 kg and a minimum division of 25 g was supplied to weigh the food and a Becker-type plastic measuring glass with a 600 ml capacity and with minimum 10ml divisions to measure the liquids. The patient and/or guardian were trained to fill out this record correctly. The dietary records was calculated using the CIS/EPM Computer Program <sup>15</sup> and compared with the RDA of 1989 <sup>16</sup>.

Serum albumin was measured using the bromocresol green colorimetric method for annual systematic evaluation and collected from the patient record.

### **Evaluation of pulmonary function**

Spirometry was performed to measure forced expiratory volume at the first second (FEV<sub>1</sub>), a parameter most commonly used in the literature to quantify the obstructive ventilatory defect characteristic of CF<sup>1,6,7</sup>. A flow-volume curve was performed in the Master Screen Jaeger ® spirometer (Wuerzburg, Germany), using the Zapletal table for foreseen<sup>17</sup>. Spirometry was always performed by the same evaluator and its quality was evaluated by

the attending physician by analyzing the curves. The spirometry technique is based on the guidelines for the Pulmonary Function test 2002<sup>18</sup>.

### **Other data**

The Shwachman Score (SS) was obtained from the evaluation of the physician, the patient and the researching nutritionist<sup>19</sup>.

The bacteriological examination of the sputum specimen was performed by primary sowing in the following selective mediums: Mannitol agar to detect *Staphylococcus aureus*, Chocolate agar to detect *Haemophilus sp*, McConkey agar to detect gram-negative bacilli, Centrimide agar to detect *Pseudomonas aeruginosa*, and the coagulase test was performed for *Staphylococcus aureus*. The antibiogram was based on the Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006.

The protocol used was based on data collected from the record, such as date of birth, sex, age, data of diagnosis, reason for diagnosis, enzyme and vitamin supplementation, mean number of days in hospital, fasting glycemia, bacterial colonization, electrolytes in sweat and genetic test. The parents/guardians were interviewed concerning monthly family income and their level of schooling.

### **Statistical Analysis**

Size of sample was calculated considering  $r = 0.40^{20}$  in the association between FEV<sub>1</sub> and percentile BMI. Eighty-six cases were estimated based on a 1% level of significance, 99% confidence interval, and a statistical power of 90%.

The FEV<sub>1</sub> values were compared among the different dichotomic categorical variables using the Student t test, and by analysis of variance when there were more than 2 groups.

The relationship between FEV<sub>1</sub> and the quantitative variables was evaluated by Pearson correlation coefficient. A bivariate linear regression analysis was performed. The variables that presented an association with the dependent variables (FEV<sub>1</sub>), statistically significant around 0.15, were included in the subsequent multivariable analysis. The multiple regression analysis was used to verify the independent association of factors being studied.

In order to test the sensitivity and specificity levels to predict a FEV<sub>1</sub> of 60%, a *Receiver Operating Characteristics* (ROC) curve was performed.

The level of significance adopted was 0.05 and the analyses were performed in the *Statistical Package for Social Sciences* program (version 12.0 SPSS Inc., Chicago, IL).

## RESULTS

Of the 86 patients studied, one was excluded because the spirometry did not fulfill the quality requirements. The sample studied consists of 55.3% of male patients, aged an average of 11.2 years ( $\pm 3.2$  years), and age at diagnosis 2.5 years ( $\pm 3.2$  years). The main reasons for the diagnosis were repeat pneumonia in 56% of the patients, steatorrhea in 51%, and low weight in 43% of the patients. The mean number of past admissions to hospital in the sample was 8.3 ( $\pm 9.03$ ) and the mean number of days in hospital at each admission was 16.14 ( $\pm 5.84$ ).

Around 45.9% of the patients were from Porto Alegre and its Metropolitan Region, and 20% from the Northeastern Region of the state of Rio Grande do Sul.

In the data concerning the socioeconomic situation of the family, 28% of the parents were independently employed, and 17.6% were farmers; 43.5% of the mothers stayed at home and 16.5% were teachers; 38.5% of the fathers and 34% of the mothers had not completed basic education. They had a mean family income of R\$ 1511.00. The median income of the families was less than R\$ 1000.00, i.e., 3.3 national minimum wages.

The genetic identification was found in 84.7% of the sample, 34.1% of the patients being heterozygous and 20%, homozygous for  $\Delta F508$  and 30,6% presented other mutations.

As to bacterial colonization/infection, 3.5% of the patients did not show any presence of bacterial colonization/infection in the last year, 74.1% had *Staphylococcus aureus*, 18.8% methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 52.9% *Pseudomonas aeruginosa* and 24.7% presented mucoid *Pseudomonas aeruginosa*.

Fasting glycemia was 95.01 mg/dL, on average, with a standard deviation of 18.69 mg/dL, and 5.9% of the patients had a diagnosis of *diabetes mellitus* (DM).

Pancreatic failure was present in 87.1% of the patients analyzed. Vitamin supplements were used regularly by 97.6% of the patients. The nutritional supplements regularly used by these patients are glucose polymers and a hypercaloric liquid diet with 1.5 Kcal/ml, and 65.9% of the patients used one or more oral supplements, and 9.4% had nocturnal supplementation via gastrostomy.

In the data referring to the nutritional status shown in Table 1, 91.8% of the patients were normal, considering the cutoff point as being above the 10<sup>th</sup> percentile, 83.5% were normal based on 90% IBW, according to criteria of the CF Consensus<sup>12,13</sup>. The mean value found for serum albumin, also considered a marker for nutritional status was 4.38 mg/dL ( $\pm 0,44$ ), and only two patients presented a serum albumin below 3.5 mg/dL, which is the lower limit of this laboratory test. The muscle circumference of the arm was below the 5<sup>th</sup> percentile in 16.5% of the patients and above the 25<sup>th</sup> percentile in 47% of thme. The triceps skinfold in 10.6% of the patients was below the 5<sup>th</sup> percentile, and in 51.8% of the patients above the 25<sup>th</sup> percentile.

The FEV<sub>1</sub> medium was of 84,1% ( $\pm 24,37$ ) and was significantly associated with BMIp (R = 0.312, p = 0.004) (Fig. 1), % IBW (R = 0.271, p = 0.012), WAZ (R = 0.275, p = 0.011), albumin (R = 0.427, p = 0.000) (Fig.2), mother's years of schooling (R = 0.229, p = 0.035),

number of hospital admissions ( $R = -0.481$   $p = 0.000$ ) and Schwachman score ( $R = 0.685$ ,  $p = 0.000$ ). There was no correlation with the Z score W/H, dietary intake, parents' years of schooling, age, time and age at diagnosis.

As to bacterial colonization/infection, the patients with MRSA presented a FEV<sub>1</sub> of 60.53%, compared with 89.57% ( $p < 0.001$ ) of the opposite group. Likewise, the patients colonized/infected by *Pseudomonas aeruginosa* presented a FEV<sub>1</sub> of 77.87 % against 91.12% ( $p = 0.011$ ) for those who were not colonized.

Patients who had DM presented a mean FEV<sub>1</sub> of 59.32% compared with 85.65% in patients without DM ( $p = 0.018$ ). Likewise, the FEV<sub>1</sub> of patients with pancreatic failure was 81.87%, while patients without it presented a FEV<sub>1</sub> of 99.11% ( $p = 0.028$ ).

The boys presented a FEV<sub>1</sub> of 77% compared with 92.89% of the girls ( $p = 0.002$ ). The  $\Delta F508$  homozygous and heterozygous patients presented a FEV<sub>1</sub> of 79.11% and 78.48%, respectively, and significantly lower than that of patients with other mutations (96.15%) ( $p = 0.002$ ).

The variables which, in bivariate regression analysis presented an association with  $p \leq 0.15$  with a dependent variable (FEV<sub>1</sub>), were included in the subsequent multivariable analysis. The significant predictors for FEV<sub>1</sub> are shown in Table 2 ( $F = 4.951$   $p = 0.000$ ), in which 37.9% ( $r^2$  adjusted) of the variability observed in FEV<sub>1</sub> is statistically explained by this model. Regression analysis showed that, once the other factors are controlled, presenting a BMI lower than the 10<sup>th</sup> Percentile is associated with a 25.58% drop in FEV<sub>1</sub> and having an albumin lower than or equal to 4.1 mg/dL is the equivalent of an 18.6% reduction in FEV<sub>1</sub>. Being colonized/infected by MRSA is the equivalent of a 14.4% reduction if FEV<sub>1</sub>. Colonization/infection by *Pseudomonas aeruginosa*, sex and mother's years of schooling were not statistically significant. The graph of residues and the normality test did not show any tendency that would indicate that the analysis was inadequate.

The ROC curve test for albumin to predict a FEV<sub>1</sub> of 60% showed an area of 0.79, CI 95%: 0.67-0.91, p = 0.001. Sensitivity for a cutoff point of 4.25 mg/dL, was 76.9% and the specificity, 72.2% with 85.7% accuracy.

## DISCUSSION

In the present study, the mean age was 11.2 years, the mean age at diagnosis being 2.5 years. Data from the Latin-American Cystic Fibrosis register, including Brazilian data showed that the mean age at diagnosis is 4.2 years<sup>21</sup>, providing evidence that in the sample studied the diagnosis is performed earlier. On the other hand, 2002 data from the *Cystic Fibrosis Foundation* reveal that the median age at diagnosis in the United States is 6 years<sup>22</sup>. A study performed by Alvarez in a population of CF patients in Brazil showed that the clinical and laboratory characteristics of these patients are not different from the populations of other countries, except the older age at diagnosis and the shorter survival, speaking in favor of early diagnosis and the importance of treatment for longer survival.<sup>21</sup>

The socioeconomic situation of the families reflected the conditions of a developing country, showing low family income and low level of schooling. The variable years of schooling for the mothers was significantly correlated with FEV<sub>1</sub> (p=0.035). Carvalhaes and Benício (2002)<sup>23</sup>, studying the maternal capacity of caring and malnutrition, observed that the low level of schooling more than doubled the risk of malnutrition.. Shechter et al. found a 3.65 times higher risk of dying in poorer patients with CF, who also presented deteriorated pulmonary function and nutritional status values.<sup>24</sup>. Another recent study demonstrated that patients at a better socioeconomic level presented a 40% lower risk of mortality compared with patients from a lower socioeconomic level<sup>25</sup>.

The prevalence of pancreatic failure was 87.1 % (n = 74), similar to the data found in the literature<sup>13,22</sup>. Besides, in the present study a significant difference was found in the pulmonary function of patients with pancreatic failure. Gaskin et al showed that patients with

normal pancreatic function had a better pulmonary function and less decline of this function over time as compared to patients with pancreatic failure.<sup>26</sup>

*Diabetes mellitus* was found in 5.9% of the sample, and these patients presented a worse FEV<sub>1</sub> compared with the non-diabetics ( $p= 0.018$ ). The *Cystic Fibrosis Foundation* reports a 12% prevalence of DM and glucose intolerance in patients in the United States and Canada<sup>22</sup>. A European multicentric study performed in 1995 found 4.9% of the diabetic patients<sup>27</sup>. The prevalence of diabetes in CF increases with age<sup>28</sup>, over 25% of the patients above the age of 20 have a diagnosis of DM<sup>29</sup>. Literature indicates the association between the presence of diabetes mellitus and a worsened pulmonary function. A cross-sectional analysis of 7566 patients enrolled in the *European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis* found the predicted % of lower FEV<sub>1</sub> in diabetic patients of all ages<sup>30</sup>. Possibly the present study has found a lower prevalence of diabetics because it is a young population with a bias for survival.

The mean Shwachman score was 80.4, similar to that found by Henri et al., who analyzing a sample of 70 patients found a mean SS of 78.87<sup>31</sup>. The SS was significantly associated with FEV<sub>1</sub>, similar to that observed in other studies<sup>21,32</sup>. The SS has been considered a good method to evaluate severity of the disease, although it is highly criticized for being subjective and because it does not take the patients' pulmonary function into account. It appears, however, that it is possible to infer a worse pulmonary function in patients whose scores have been more greatly affected..

A total of 48.2% of the patients were colonized/infected by *Pseudomonas aeruginosa* and 74.1%, by *Staphylococcus aureus*. These indexes were close to those found in other studies<sup>21,33,34</sup>, except for *Pseudomonas aeruginosa* for which the prevalence is lower than that found in the literature. The lower colonization/infection by *Pseudomonas aeruginosa* could be due to the fact that it is a relatively young group.

The relationship between the presence of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* and a worse pulmonary function is clearly established in the literature. Steinkamp and Wiedemann (2002) prove that pulmonary function diminished in 56% of the adolescents with *Pseudomonas aeruginosa* and that colonized undernourished patients presented worse pulmonary function compared to the non-colonized ones<sup>9</sup>. In the present study it was shown that the presence of *Pseudomonas aeruginosa* in the patients evaluated is related to a lower FEV<sub>1</sub> ( $p = 0.011$ ), however in the regression model this difference was non-significant, on the contrary of what was found concerning MRSA colonization. Infection by this bacteria provoked a significant reduction in pulmonary function, and is one of the predictors of FEV<sub>1</sub>. Co-infection by MRSA may possibly have a greater impact on the lung, but studies that evaluate the effect of this bacteria separately are necessary to improve understanding of how it acts.

A study that evaluated 10 patients with CF and MRSA concluded that MRSA colonization did not significantly affect pulmonary function but growth<sup>35</sup>. In the present study, colonization was not correlated with BMIp or % IBW but only with FEV<sub>1</sub>.

The predominant mutation in this study was  $\Delta F508$ , present in 54.1% of the patients, 20% of them homozygous for this mutation. In Brazil, studies by Raskin et al found a 47% frequency of the  $\Delta F508$  mutation and 20% homozygous patients<sup>36</sup>. The greater number of people of Caucasian origin who settled in the state of Rio Grande do Sul may account for the higher percentage found in the study, but even so it reflects racial miscegenation in Brazil, since the incidence is lower than in Europe and the United States<sup>37,38</sup>.

There was no difference in the pulmonary function of the homozygous and heterozygous  $\Delta F508$  patients only when compared to other mutations. A study performed by Alvarez et al also did not find significant differences between homozygous and heterozygous patients<sup>21</sup>.

The negative association between FEV<sub>1</sub> and the number of hospital admissions shows



the increased cost due to the evolution of the pulmonary disease and reinforces the need to understand predictive factors for pulmonary function, in order that they may be controlled, slowing down pulmonary involvement..

In the present study, girls presented a better pulmonary function than boys. The data from the literature concerning the influence of sex on the course of CF are controversial. Steinkamp and Wiedemann(2002)<sup>9</sup> reported that the girls presented a better FEV<sub>1</sub>, whereas in the study by Corey et al., boys had a milder disease than girls, demonstrated by a small decline in pulmonary function and longer survival<sup>39</sup>.

The % IBW found in the sample was 100.46% and the mean BMIp was 45.1, demonstrating the good nutritional status of these patients with CF. The % IBW and the BMIp were used because they were the nutritional indicators recommended by the *European Consensus* and *CFF Pediatric Nutrition Consensus Report*<sup>12,13</sup> that established as a cutoff point to determine nutritional failure 90% IBW and BMIp between 10 and 25 for nutritional risk and below the 10<sup>th</sup> percentile for malnutrition. In this study 17.64% of the patients presented % IBW below 90%, 14.% had a BMIp between 10 and 25, and 8.2% were below the 10<sup>th</sup> percentile, showing a low prevalence of malnutrition in the sample, even using the strict criteria established by the CF consensuses.

A study comparing the use of % IBW and BMIp in CF patients concluded that % IBW underestimated the severity of malnutrition in short patients, and overestimated it in tall patients, but the BMIp and % IBW corresponded in medium height patients. Compared with pulmonary function, the BMIp presented a better correlation with FEV<sub>1</sub><sup>20</sup>. In the present study, furthermore, the BMIp demonstrated a better correlation with FEV<sub>1</sub>.

In 1997, data from the *Cystic Fibrosis Foundation* indicated a 28% prevalence of children with CF below the 10th percentile in relation to their height and about 33% weighed below the 10th percentile<sup>8</sup>. Steinkamp and Wiedemann (2002)<sup>9</sup> demonstrated a mean %IBW value of 96.6% from the age of 6 to 12 years and 97.6% from 12 to 18 years. Martinez-

Costa et al (2005)<sup>1</sup> found 97% IBW in a sample of patients with cystic fibrosis.

As to body composition, a depletion of fat reserves by TSF was found in 10.6% of the patients and depletion of muscle mass estimated by MAC in 16.5%. Fiates et al., 2001, in Florianopolis, estimated 46% of patients with muscle depletion, justified by the chronic state of catabolic stress or malnutrition related to pulmonary exacerbations that adversely affected the energy balance and protein metabolism<sup>40</sup>.

Good compliance with nutritional treatment may also be observed by energy intake. The mean intake compared with RDA, evaluated in 82 patients, was 124.56% RDA, and the distribution of nutrients 14.6%, proteins, 29.9% lipids and 55.2% carbohydrates, and 51.7% of the patients presented an energy intake above 120% RDA. The nutritional requirements for CF are estimated as between 120 and 150% RDA to optimize growth and energy balance and the recommendation of nutrients for CF establishes parameters of 12-15% proteins, 35-45% lipids and 34-45% carbohydrates<sup>41</sup>. The percentages of macronutrients found are within the standard recommended for the population at large, showing a balanced dietary distribution. However, the contribution of fat-rich foods may be slightly higher to the detriment of carbohydrates.

A study that followed the mean percentage of food intake compared to the RDA observed that the latter was initially 83.6 %, and after 4 years of nutritional follow up it rose significantly to 107.9%, improving the nutritional status of this sample <sup>42</sup>.

Another study found a mean energy intake of 11% RDA and nutrient percentages of 35.7% lipids, 47.9% carbohydrates and 15.2% proteins, and only 40% of the patients reached the recommendation of 120% RDA<sup>43</sup>.

The association between nutritional status and pulmonary function found in this study has already been demonstrated in the literature. Pedreira et al (2005) found a significant association between the Z score BMI and FEV<sub>1</sub> (r= 0.59, p= 0.0001) and between muscle

mass and FEV<sub>1</sub> ( $r=0.30$ ,  $p= 0.03$ )<sup>7</sup>. Hart et al (2004) demonstrated the correlation between nutritional status and diaphragm strength<sup>3</sup>. It has been postulated that malnutrition leads to loss of muscle mass, reduction in the strength of diaphragm concentration, of strength and resistance of respiratory muscles, and to compromised immune function. On the other hand, the increased respiratory work, the interaction between the inflammatory and infectious process increase energy demand, helping compromise pulmonary function<sup>1,2,4,5</sup>.

Since the present study is a cross-sectional analysis it only indicates associations, but it is not possible to establish a cause-effect relationship between compromised nutritional status and pulmonary function.

A limitation of this study was that it did not evaluate the stages of pubertal development. Retarded pubertal development is reported in CF and may affect the nutritional status. Another possible limitation is the survival bias, only 20% of the sample was aged over 14. This study also did not evaluate the liver function of the patients, which might be interacting with the other variables.

Albumin appears in the present study as strongly related to FEV<sub>1</sub> ( $r= 0.427$ ,  $p= 0.000$ ). Studies have related albumin to severity of pulmonary disease and reported it as a factor of worse prognosis in patients with CF<sup>44,45</sup>. Albumin is a potent antioxidant, present in high concentrations in the extracellular fluid, and it can prevent the deactivation of the  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor<sup>46</sup>. Albumin may be essential to maintain pulmonary glutathione<sup>47</sup>. Albumin has been found oxidatively modified in the sputum of patients with CF, and this may result in loss of its antioxidant function<sup>48</sup>.

A study that evaluated a model to predict life expectancy patients with CF found low albumin plasma levels as a predictor of survival. The authors suggest that albumin is a more sensitive marker of survival than % IBW<sup>46</sup>. Albumin was associated with higher morbidity and mortality in CF patients<sup>48</sup>.

Bivariate analysis allowed the identification of variables predictive of FEV<sub>1</sub> and their degree of association. Income was not chosen, because it was associated with years of schooling. Percentile BMI, % IBW and WAZ were individually associated with FEV<sub>1</sub> and between each other. Percentile BMI was the variable used in the model because it has the best r<sup>2</sup> and because of previous studies that identified it with the best association<sup>20</sup>. DM was not included in the model due to the low prevalence of diabetic patients in the sample.

Serum albumin levels were classified in quartiles in order to attempt a better explanation, in the model, of which albumin values are associated with FEV<sub>1</sub> reduction. The BMIp was also classified for the same purpose. The analysis of a multivariate linear regression enabled establishing the cut off point for BMI in the 10<sup>th</sup> percentile and of serum albumin levels of up to 4.1 mg/dL as VEF<sub>1</sub> predictors. MRSA colonization was also significantly associated with VEF<sub>1</sub> reduction.

The association of BMI in the 10th percentile with FEV<sub>1</sub> strengthens the cutoff point for malnutrition according to the *CFF Pediatric Nutrition Consensus Report*, providing a foundation to establish stricter cutoff points for CF. This stricter classification standard implies early detection of nutritional risk, enabling effective nutritional intervention which could diminish the prevalence of malnutrition and nutritional risk, improving survival and the quality of life of these patients.

Albumin at 4.25 mg/dL was associated as predictive of FEV<sub>1</sub> 60% with a good sensitivity, specificity and accuracy, possibly because it is a more sensitive indicator of nutritional status and because of its interaction in inflammatory reaction. .

From the results of this study it can be concluded that BMI below the 10<sup>th</sup> percentile is a predictive factor for FEV<sub>1</sub>. However, the causal relation between nutritional status and pulmonary function has not been completely elucidated. Longitudinal studies may possibly complement these results more appropriately, seeking to understand the association between albumin, nutritional status and FEV<sub>1</sub>.

**ACKNOWLEDGMENTS**

We thank the patients who accepted to collaborate with this study, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Serviço de Pneumologia, Seção de Pneumologia Pediátrica, Serviço de Nutrição e Dietética, for their support, and FIPE (Fundo de Incentivo a Pesquisa) and GPPG (Grupo de Pós-Graduação e Pesquisa) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, for their financial support.

## REFERENCES

1. Martínez-Costa C, Escribano A, Gómez FN, et al. Intervención nutricional na niños na fibrosis quística. Relación con la función pulmonar. *Nutr Hosp* 2005;3:182-8.
2. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142:624-30.
3. Hart N, Tounian P, Clément A, et al. Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1201-6.
4. Winklhofer- Roob BM. Vitamin E supplementation in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:120-2.
5. Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:971-2.
6. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;112:588-92.
7. Pedreira CC, Robert RGD, Dalton V, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:276-80.
8. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: Analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000;137:374-80.
9. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002; 57:596-601.
10. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;35:2540.
11. National Center for Health Statistic. Growth curves for children birth-18 years: United States Department of Health Education and Welfare. *Vital and Health Statistic* 1977;11, 165.
12. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51-75.
13. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:246-59.
14. Moulin CC, Tiskievicz F, Zelmanovitz T, et al. Use of weighed diet records in the evaluation of diets with different protein contents in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1998;67:853-7.
15. Anção MS, Cuppari L, Tudisco ES, et al. Sistema de Apoio à Nutrição (Software). V. 2.5<sup>a</sup>. Universidade Federal de São Paulo 1993.

16. Food and Nutrition Board, National Research Council, NAS. Recommended Dietary Allowances, 10<sup>th</sup> ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
17. Zapletal A, Motoyama EK, Gibson LE, Bouhuys A. Pulmonary mechanics in asthma and cystic fibrosis. *Pediatrics* 1971;48:64-72.
18. Pereira CAC, Neder NA. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2002;28:238.
19. Schwachmann H, Kulczycki LL. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1958;96:6-15.
20. Zhang Z, Lai H. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:982-91.
21. Alvarez, Alfonso E. et al. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5):371-9.
22. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry. Bethesda, Maryland: 2002 Annual Data Report; 2003.
23. Carvalhaes MABL, Benício MHA. Capacidade materna de cuidar e desnutrição infantil. *Rev saúde Pública* 2002;36(2):188-97.
24. Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1331-7.
25. O'Connor GT, Quinton HB, Kahn R, Robichaud P, Maddock J, Lever T, et al. Case-mix adjustment for evaluation of mortality in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:99-105.
26. Gaskin K, Gurwitz D, Durie P, Corey M, Ivison H. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982;100:857-62.
27. Rosenecker J, Eichler I, Kuhn L, Harms HK, Von der Hardt J. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;127:441-3.
28. Moran A. Cystic fibrosis-related diabetes: an approach to diagnosis and management. *Pediatr Diabetes* 2000;1:41-8.
29. Lannig S, Thorsteinsson B, Lung-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr* 1994;83(1):72-7.
30. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Investigators of the European epidemiologic registry of cystic fibrosis. 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(5):343-50.
31. Henri RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1992;12:158-61.

32. Assis I, Camargos PAM, Reis FJC, Sulmonett N, Carneiro APS. Assessing correlations between spirometry and Shwachman-Kulczycki score in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:305-9.
33. Burns JL, Gibson RL, Mcnamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 2001;183:444-52.
34. Dornelas EC, Fernandes MIM, Galvão LC, Silva GA. Estudo do quadro pulmonar de pacientes com Fibrose Cística. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:295-9.
35. Miall LS, McGinley NT, Brownlee, Conway SP. Methicilin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001;84:160-2.
36. Raskin S, Phillips JA 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Gen* 1993;46:665-9.
37. Cystic fibrosis Genetic Analysis Consortium – Population variation of common cystic fibrosis mutations. *Human Mutation*. 1994;4:167-77.
38. Guilloud-Batalie M, De Crozes D, Rault G, Degioanni A, Feingold J. Cystic fibrosis mutations: report from the French Registry. The Clinical Centers of the CF. *Hum Hered*. 2000;50:142-5.
39. Corey M, Edwards I, Levison H et al. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997;131:809-14.
40. Fiates, Giovanna Medeiros Rataichesk et al. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. *Revista de Nutrição*. 2001;14(2):95-101.
41. Arias MM, Bozano GP, Osés JS, Allué IP. Fibrosis quística: aspectos nutricionales. *An Esp Pediatr* 2001;54:575-81.
42. Walkowiak J, Przyslawski J. Five-year prospective analysis of dietary intake and clinical status in malnourished cystic fibrosis patients. *Journal of Human Nutrition Dietetics*. 2003;16:225-31.
43. White, H. et al. Dietary intakes in adults patients with cystic fibrosis – do they achieve guidelines? *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004;3:1-7.
44. Abman SH, Reardon C, Accurso FJ, et al. Hypoalbuminemia at diagnosis as a marker for severe respiratory course in infants with cystic fibrosis identified by newborn screening. *J Pediatr* 1985; 107:933-5.
45. Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000;16:1056-60.
46. Winklhofer-Roob BM. Cystic fibrosis: nutritional status and micronutrients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:293-7.
47. Cantin AM. Bafilomycin A<sub>1</sub>, an inhibitor of vascular proton ATPase, suppresses glutathione synthesis in lung epithelial cells. *Pediatr Pulmonol* 1999;19 Suppl:A307.



48. Winkhofer-Roob BM, Sitzwohl B, Waeg G et al. Oxidative protein modifications induced by 4-hydroxy-2,3-transnonenal and hypochlorous acid are present in bronchial secretions of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999;19 Suppl:A307.

**Table 1 – Nutritional characteristics of patients with CF**

| <b>Characteristics</b>   | <b>(n= 85)</b>    | <b>CI 95%</b>   |
|--------------------------|-------------------|-----------------|
| Weight (Kg)              | 37.19 ± 12.5      | (17.4 – 81.8)   |
| Height (cm)              | 143.24 ± 17.09    | (111 – 183)     |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) | 17.56 ± 2.42      | (13.04 – 25.94) |
| BMIp                     | 45.13 ± 26.55     | (0.01 – 99.39)  |
| % IBW                    | 100.46 ± 13.04    | (65 – 160)      |
| WA Percentile            | 40.93 ± 28.81     | (0.12 – 99.8)   |
| WAZ                      | -0.27 ± 1.16      | (-3.05 – 3.74)  |
| HA Percentile            | 42.56 ± 29.83     | (0.09 – 99.80)  |
| HAZ                      | -0.24 ± 1.07      | (-3.12 – 3.43)  |
| AB (cm)                  | 20.92 ± 3.15      | (16 – 33)       |
| AMB (cm)                 | 17.87 ± 2.84      | (10.6 – 30.11)  |
| TSF (mm)                 | 9.43 ± 3.46       | (3.5 – 18.9)    |
| <b>Intake control</b>    | <b>(n=82)</b>     |                 |
| Energy (Kcal/day)        | 2699.95 ± 780.59  | (1195 – 5319)   |
| % Energy/RDA             | 124.56 ± 34.56    | (45 – 238)      |
| > 120% RDA n (%)         | 44 (51.7%)        |                 |
| % Protein/VCT            | 14.61 ± 3.99      | (7 – 32)        |
| % Lipid/VCT              | 29.9 ± 6.78       | (13 – 56)       |
| % Carbohydrate/VCT       | 55.26 ± 8.68      | (15 – 75)       |
| Ca (mg)                  | 1176.52 ± 829.71  | (87 – 7112)     |
| P (mg)                   | 1414.52 ± 609.8   | (368 – 3158)    |
| Fe (mg)                  | 14.38 ± 6.19      | (4.51 – 36.87)  |
| Na (mg)                  | 3024.44 ± 1217.75 | (44 – 7482)     |
| K (mg)                   | 2772.3 ± 1074.22  | (765 – 6806)    |
| Zn (mg)                  | 8.26 ± 5.66       | (1.08 – 37.83)  |

WA- weight for age HA- height for age

Table 2 - Multiple linear regression predictive of FEV<sub>1</sub>

| Variables                      | Model of Linear Regression |                |              |
|--------------------------------|----------------------------|----------------|--------------|
|                                | $\beta$                    | IC 95%         | P            |
| <b>BMI &lt; P10</b>            | -25.58                     | -4.93 – -46.23 | <b>0.016</b> |
| <b>Albumin up to 4.1 mg/dL</b> | -18.60                     | -4.51 – -32.69 | <b>0.010</b> |
| <b>MRSA</b>                    | -14.39                     | -1.02 – -27.76 | <b>0.035</b> |

Variables with p &lt; 0.05

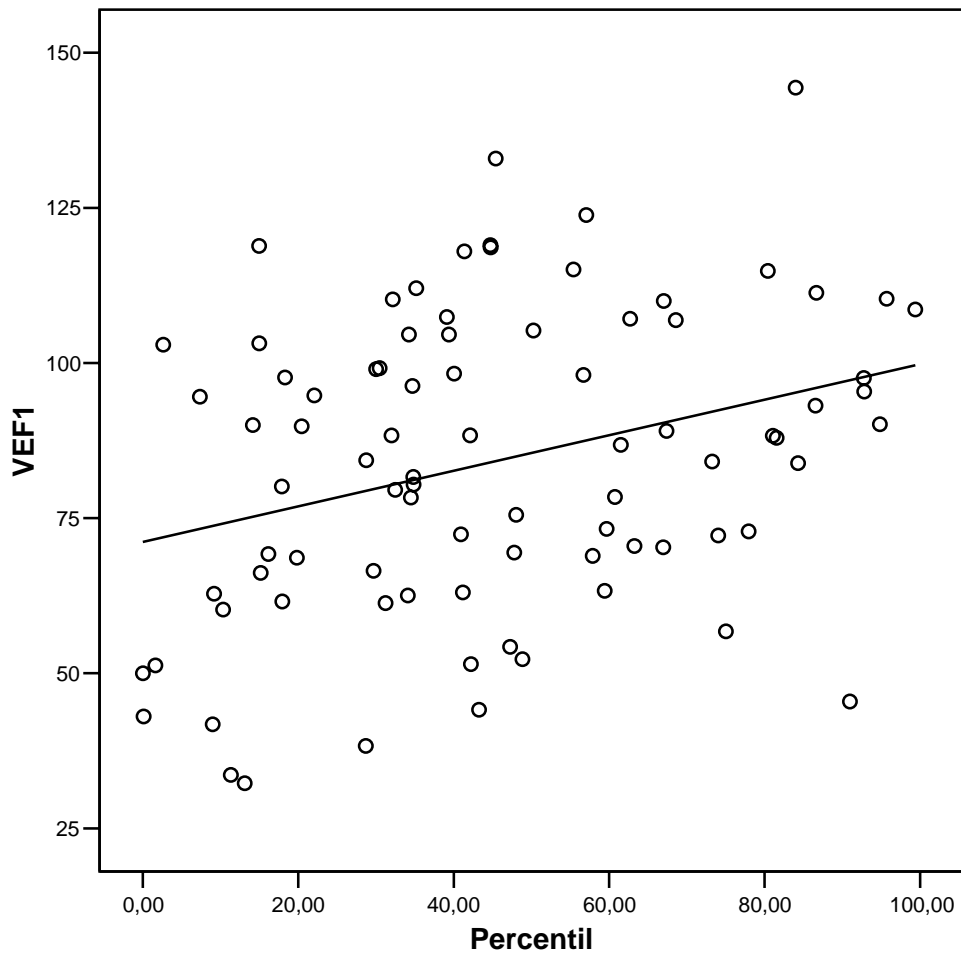


Figure 1 - Scatterplot of predicted FEV<sub>1</sub> v. Percentile BMI

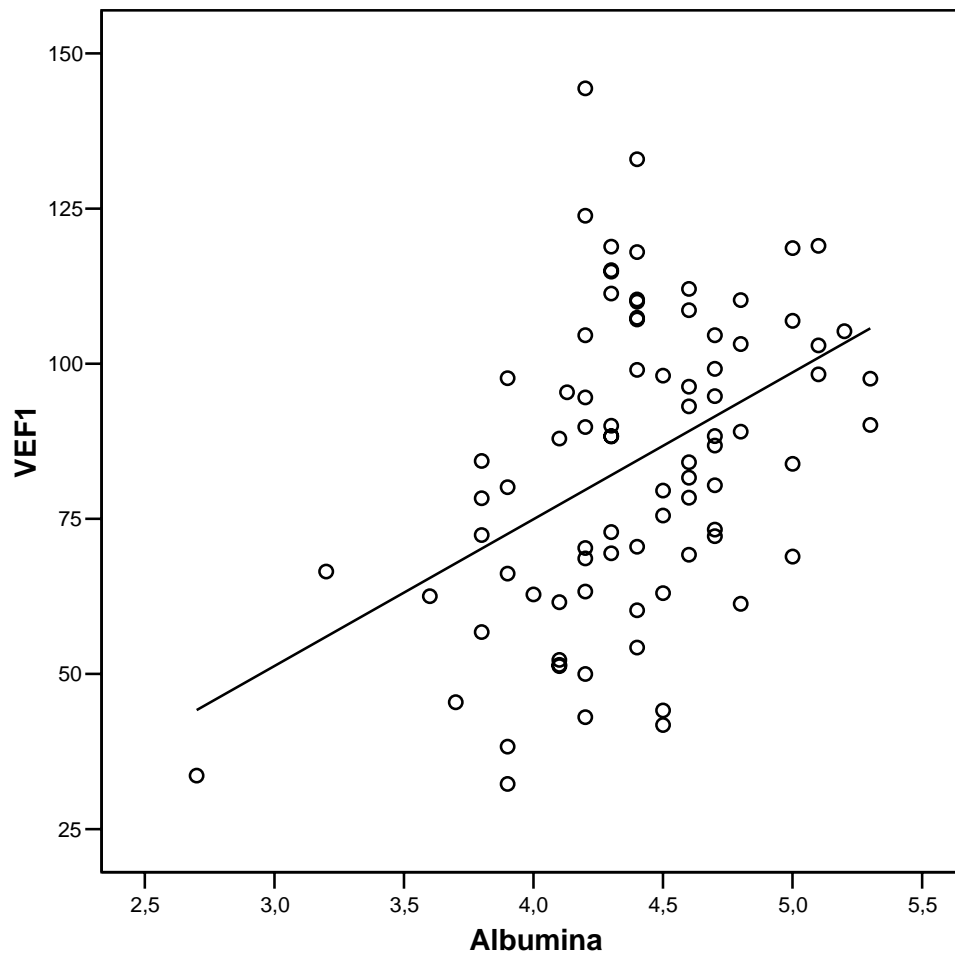


Figure 2 - Scatterplot of predicted FEV<sub>1</sub> v Albumin

---

---

**ANEXO**

---

---

## ANEXO A - Ficha de Dados

**Dados Pessoais**

Data: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Data de Nasc.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) masculino ( ) feminino Procedência: \_\_\_\_\_

Profissão do pai: \_\_\_\_\_ Profissão da mãe: \_\_\_\_\_

Escolaridade do pai: \_\_\_\_\_ Escolaridade da mãe: \_\_\_\_\_

Renda familiar mensal: \_\_\_\_\_

**Dados da Doença:**

Data do diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade no diagnóstico: \_\_\_\_\_

Motivo do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Identificação genética: ( ) sim ( ) não Mutação: \_\_\_\_\_

Eletrólitos no suor: \_\_\_\_\_

Suplementação enzimática: ( ) sim ( ) não Qual? \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_

Suplementação vitamínica: ( ) sim ( ) não Qual? \_\_\_\_\_ Dosagem: \_\_\_\_\_

Número de internações hospitalares: \_\_\_\_\_ Dias de internação: \_\_\_\_\_

Colonizações bacterianas: \_\_\_\_\_

**Dados Nutricionais:**

Glicemia de Jejum: \_\_\_\_\_ Albumina Sérica: \_\_\_\_\_

Avaliação Antropométrica

Estatura: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

Relações de peso e estatura de crianças até 10 anos:

|     | Percentil | Escore-Z | % de adequação |
|-----|-----------|----------|----------------|
| E/I |           |          |                |
| P/I |           |          |                |
| P/E |           |          |                |

Classificação: \_\_\_\_\_

Relação de peso e estatura para pacientes com mais de 10 anos:

IMC: \_\_\_\_\_ Percentil: \_\_\_\_\_

Classificação: \_\_\_\_\_

Circunferência do Braço (CB): \_\_\_\_\_ cm Percentil: \_\_\_\_\_

Circ. Muscular do Braço (CMB): \_\_\_\_\_ cm Percentil: \_\_\_\_\_

Prega Cutânea Triptal (PCT): \_\_\_\_\_ cm Percentil: \_\_\_\_\_

**Dados Dietéticos**

Registro Alimentar de 3 dias

Data de entrega ao paciente: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data de devolução: \_\_\_\_\_

| Nutriente  | Quant | % | %RDA | Nutriente | Quant | %RDA | Nutriente | Quant | %RDA | Nutriente | Quant | %RDA |
|------------|-------|---|------|-----------|-------|------|-----------|-------|------|-----------|-------|------|
| HC         |       |   |      | Cálcio    |       |      | Potássio  |       |      | Vit. D    |       |      |
| PRO        |       |   |      | Fósforo   |       |      | Zinco     |       |      | Vit. E    |       |      |
| LIP        |       |   |      | Ferro     |       |      | Vit. C    |       |      | Vit. K    |       |      |
| Kcal total |       |   |      | Sódio     |       |      | Vit. A    |       |      |           |       |      |

**Função Pulmonar:**

Capacidade Ventilatória (VEF1): \_\_\_\_\_

Capacidade Vital Forçada (CVF): \_\_\_\_\_

Escore de Swachman: \_\_\_\_\_

### ANEXO B - Registro Alimentar de 3 dias

Para melhor conhecermos a alimentação do seu(sua) filho(a) durante a realização de uma pesquisa que procura identificar a relação entre o estado nutricional e função pulmonar do(a) mesmo(a), solicitamos que faça um diário alimentar durante três dias não consecutivos, contendo o tipo e as quantidades de alimentos ingeridas nesse período. Tal registro nos permitirá a identificação e correção de possíveis problemas nos hábitos alimentares dele(a).

Esse registro deverá ser feito nas folhas seguintes e deve ser realizado em TRÊS DIAS DIFERENTES NÃO CONSECUTIVOS E INCLUIR UM DIA DE FIM-DE-SEMANA (sábado ou domingo). Nos registros devem estar especificados o tipo de alimento, a quantidade oferecida e, em caso de sobra, o quanto sobrou.

Os alimentos deverão ser pesados com a balança que o Ambulatório de Pneumologia Pediátrica emprestará até a sua próxima consulta. Os líquidos também devem ser medidos, e para isso será fornecido, junto com a balança, um copo medidor.

É importante que o tipo de alimento esteja bastante especificado (por exemplo: 3 fatias de pão branco MARCA) e em caso de preparações, se possível indicar a receita, ou, ao menos as proporções (ex: risoto de frango com mais arroz do que carne). No caso de frutas e verduras indicar se foram consumidas com ou sem casca. Indique também se os alimentos foram adoçados ou não e se houve adição de sal. E não esqueça de pesar os alimentos e anotar os valores.

Procure não alterar os hábitos do seu(sua) filho(a) durante esse processo, para que possamos ter um resultado o mais próximo do real possível. Aconselha-se também fazer as anotações no momento da refeição, para que nada seja esquecido.

E lembre-se, esse registro alimentar é um instrumento para melhor conhecermos os hábitos do paciente e assim sermos capazes de uma análise mais precisa das necessidades dele, portanto é importante que o registro seja exatamente o que o paciente ingeriu.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

1º dia      Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_      Dia da semana: \_\_\_\_\_

|                             | ALIMENTOS | MEDIDAS | OBSERVAÇÕES<br>(sobras, etc...) |
|-----------------------------|-----------|---------|---------------------------------|
| Café da manhã<br>Horário:   |           |         |                                 |
| Lanche da manhã<br>Horário: |           |         |                                 |
| Almoço<br>Horário:          |           |         |                                 |
| Lanche da tarde<br>Horário: |           |         |                                 |
| Jantar<br>Horário:          |           |         |                                 |
| Lanche da noite<br>Horário: |           |         |                                 |
| Entre as refeições:         |           |         |                                 |

(Para 2º e 3º dias os formulários foram idênticos ao do 1º dia)



Preparações (receitas):

1° dia

---

---

---

---

---

---

---

---

2° dia

---

---

---

---

---

---

---

---

3° dia

---

---

---

---

---

---

---

---

Quanto tempo dura uma lata de óleo na sua casa? \_\_\_\_\_

Quantas pessoas comem na sua casa? \_\_\_\_\_

**ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Estamos realizando um estudo que deseja avaliar o estado nutricional dos pacientes com Fibrose Cística em acompanhamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e compará-lo com a função pulmonar. Sendo assim, gostaríamos de convidar seu(sua) filho(a) para participar desse estudo.

Os exames que serão realizados fazem parte do acompanhamento clínico-nutricional de rotina. Serão realizados os seguintes procedimentos:

- Avaliação nutricional com medidas de peso, estatura, circunferência do braço e dobra cutânea. São usados métodos indolores e não invasivos.
- Registro alimentar de 3 dias: corresponde a um diário alimentar, onde serão anotados os alimentos e as quantidades consumidas durante três dias não consecutivos.
- Espirometria: é o exame que avalia a função pulmonar de seu filho. O paciente terá que assoprar através de um aparelho computadorizado. É um método não invasivo.

Caso você não queira participar do estudo, ou desistir após o início, não haverá nenhum problema no tratamento de seu (sua) filho(a).

A pesquisadora responsável por esta pesquisa é Míriam Isabel Souza dos Santos Simon, fone: 91142597 e 32616761. Se você tiver qualquer dúvida antes de decidir se participa ou não do estudo, sinta-se à vontade de perguntar, que estaremos a sua disposição.

Paciente: \_\_\_\_\_

Responsável: \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_