

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

Gabriela Cristofoli Barni

**Fatores Associados à Desnutrição em Pacientes
Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística**

Porto Alegre
2014

Gabriela Cristofoli Barni

**Fatores associados à desnutrição em pacientes
adolescentes e adultos com fibrose cística**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Porto Alegre

2014

CIP - Catalogação na Publicação

Barni, Gabriela Critofoli
Fatores associados à desnutrição em pacientes
adolescentes e adultos com fibrose cística / Gabriela
Critofoli Barni. -- 2014.
82 f.

Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2014.

1. Fibrose cística. 2. Desnutrição. 3.
Insuficiência pancreática. 4. Função pulmonar. I.
Dalcin, Paulo de Tarso Roth , orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que passaram pelo meu caminho e deixaram um pouco de si durante o período em que estive empenhada no Mestrado. Serei eternamente grata a vocês, que foram imprescindíveis para a realização e conclusão deste trabalho.

Primeiramente, agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin por acreditar que eu era capaz e pela orientação durante a elaboração desta dissertação. Mesmo chegando sem me conhecer direito, você abriu as portas, como um pai que abre os braços para receber um filho, por isso só tenho a agradecer aos seus ensinamentos, às suas orientações, às palavras de incentivo, à paciência e à dedicação. Você é uma pessoa ímpar, em que busco inspirações para fazer tudo que faço e irei fazer daqui para frente. Tenho orgulho de dizer que um dia fui sua orientanda.

Ao grande amigo, biólogo Luiz Felipe Forgiarini pela disponibilidade e pela competência para a realização dos exames de elastase-1 fecal.

Ao fundo de incentivo à pesquisa e eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/FIPE), por disponibilizar recursos financeiros para a realização deste estudo.

Ao financiamento fornecido pela bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por me possibilitar dedicação exclusiva para esta pesquisa.

A todos os profissionais da Equipe de Adolescentes de Adultos com Fibrose Cística do HCPA: à fisioterapeuta Bruna Ziegler, à médica Denise Rosatto, aos residentes de pneumologia e, em especial, à Nutricionista Claudine Lacerda pela colaboração nessa pesquisa.

A todos os pacientes do Ambulatório de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do HCPA que participaram deste trabalho. Vocês merecem meu eterno agradecimento e respeito.

À minha amiga de sempre Gabriele Carra Forte, por só querer o meu bem e me valorizar tanto como pessoa.

À amiga que o Mestrado me apresentou Josani Flores, por toda a paciência e disponibilidade sempre que precisei.

Ao meu querido marido Vicente, por ser tão importante na minha vida. Sempre ao meu lado, me pondo para cima e me fazendo acreditar que posso mais do que imagino. Em virtude de seu companheirismo, apoio, paciência e amor, esse trabalho pôde ser concretizado. Obrigado por ter feito do meu sonho, o nosso sonho.

À minha mãe e ao meu pai, que sempre me incentivaram a alcançar caminhos cada vez mais distantes.

Ninguém vence sozinho, por isso obrigada a todos.

RESUMO

Introdução: Uma proporção significativa dos pacientes com fibrose cística (FC) apresenta prejuízo nutricional, apesar do adequado tratamento com dieta hipercalórica e com reposição de enzimas pancreáticas. **Objetivo:** Identificar os fatores associados à desnutrição em pacientes adolescentes e adultos com FC.

Métodos: Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, em pacientes atendidos no Programa para Adultos com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos: avaliação clínica com registro sistematizado dos dados clínicos, preenchimento do escore clínico de Shwachman-Kulczycki, avaliação nutricional, preenchimento de questionário de adesão ao tratamento dietético, realização do teste de elastase-1 fecal e realização de espirometria. Além disso, foram revisados os exames bacteriológicos do escarro realizados no último ano e registradas as bactérias identificadas. Foram registrados os escores hepáticos obtidos por ecografia abdominal. Para fins de análise, os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a avaliação nutricional de Milla (2007) para adultos e Borowitz e colaboradores (2002) para adolescentes: eutróficos, risco nutricional e desnutridos

Resultados: Foram estudados 73 pacientes, dos quais 40 (54,8%) são do sexo feminino; média de idade=25,6±7,3 anos; média de VEF₁=59,7±30,6% do previsto e média de IMC=21±3,0kg/m². Segundo o estado nutricional, 32 (43,8%) pacientes foram classificados como eutróficos, 23 (31,5%) como em risco nutricional e 18 (24,7%) como desnutridos. Não foram observadas diferenças entre os grupos para sexo (p=0,254), idade (p=0,454), presença da mutação F508del (p=0,326) e escore hepático (p=0,806). A proporção de diabetes melito foi maior no grupo com risco nutricional (7 pacientes [30,4%]), do que nos grupos eutrófico (1 paciente [3,1%]) e desnutrido (2 pacientes [11,1%]; p=0,014). A média do escore clínico foi significativamente menor nos grupos com risco (70,6±10 pontos) e desnutrido (53,9±17 pontos), do que no grupo eutrófico (79,5±12 pontos, p<0,001). A CVF% do previsto e o VEF₁% do previsto foram significativamente menores nos pacientes desnutridos (respectivamente, 46,7±23,0% e 35,0±18,1%) do que no grupo eutrófico (respectivamente, 83,9±32,3% e 74,2±30,8%) e em risco (respectivamente, 73,1±25,5% e 58,9±25,9%; p<0,001 e p<0,001). O grupo de pacientes em risco nutricional apresentou valores de elastase-1 fecal (70,8±35,4µg/g) significativamente

menores do que os pacientes eutróficos ($94 \pm 32,6 \mu\text{g/g}$) e do que os pacientes desnutridos ($119,2 \pm 28,9 \mu\text{g/g}$, $p < 0,001$). Cinquenta e seis pacientes faziam uso de enzimas pancreáticas, sendo que a quantidade média de enzimas/kg/refeição dos pacientes desnutridos ($1423,9 \pm 404,3$) foi maior do que a dos pacientes eutróficos ($725,0 \pm 476,4$, $p < 0,001$) e do que a dos pacientes em risco nutricional ($830,2 \pm 456,9$, $p = 0,001$). Não houve diferença estatística quanto à adesão autorrelatada à dieta hipercalórica ($p = 0,49$), ao uso de enzima pancreática ($p = 0,33$) e à suplementação de vitaminas ADEK ($p = 0,816$). A análise de regressão logística identificou três variáveis independentes associada à desnutrição: idade (razão de chances – RC=0,78, $p = 0,013$), escore clínico de Shwachman-Kulczycki (RC=0,90, $p = 0,015$) e VEF₁ (RC=0,95, $p = 0,046$). **Conclusão:** Este estudo observou elevada prevalência de desnutrição entre os pacientes com FC atendidos em um centro de referência de Porto Alegre. Os principais fatores associados à desnutrição foram idade, gravidade clínica e gravidade funcional da doença pulmonar.

Palavras-chave: Fibrose cística. Desnutrição. Insuficiência pancreática. Função pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: A significant proportion of patients with cystic fibrosis (CF) have nutritional impairment, despite adequate treatment with high-calorie diet and pancreatic enzyme replacement. **Objective:** To identify factors associated with malnutrition in adolescent and adult patients with CF. **Methods:** A cross-sectional study with prospective data collection on patients seen in the Program for Adults with CF, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The patients underwent the following procedures: clinical evaluation with systematic registration of clinical data, clinical Shwachman-Kulczycki score evaluation, nutritional assessment, completion of the dietary treatment adherence questionnaire, fecal elastase-1 test, and spirometry. In addition, sputum cultures performed in a previous year were reviewed, and the bacteria identified were recorded. The liver scores were recorded by abdominal ultrasound. For purposes of analysis, patients were divided into three groups according to their nutritional status Milla (2007) for adults and Borowitz et al. (2002) for adolescents: adequate nutrition, nutritional risk, and malnutrition. **Results:** 73 patients were studied, whose 40 (54.8%) were female; mean age = 25.6 ± 7.3 years; mean FEV1 = $59.7 \pm 30.6\%$ predicted and mean BMI = $21 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$. According to nutritional status, 32 (43.8%) patients were classified as adequate nutrition, 23 (31.5%) at nutritional risk, and 18 (24.7%) as malnourished. No differences were observed among groups for sex ($p = 0.254$), age ($p = 0.454$), presence of F508del mutation ($p = 0.326$), and liver score ($p = 0.806$). The proportion of diabetes mellitus was higher in patients at nutritional risk (7 patients, 30.4%) than in the adequate nutrition group (1 patient, 3.1%), and malnourished (2 patients, 11.1%; $p = 0.014$). The mean clinical score was significantly lower in the groups at nutritional risk (70.6 ± 10) and malnourished (53.9 ± 17 points) than in the adequate nutrition group (79.5 ± 12 , $p < 0.001$). FVC% predicted and FEV1% predicted were significantly lower in the malnourished patients (respectively, $46.7 \pm 23.0\%$ and $35.0 \pm 18.1\%$) than in the adequate nutrition group (respectively $83.9 \pm 32.3\%$ and $74.2 \pm 30.8\%$) and in the at nutritional risk group (respectively $73.1 \pm 25.5\%$ and $58.9 \pm 25.9\%$; $p < 0.001$ and $p < 0.001$). The group of patients at nutritional risk showed values of fecal elastase-1 ($70.8 \pm 35.4 \mu\text{g/g}$) significantly lower than the adequate nutrition ($94 \pm 32.6 \mu\text{g/g}$) and malnourished patients ($119.2 \pm 28.9 \mu\text{g/g}$, $p < 0.001$). Fifty-six patients were taking pancreatic enzymes, and the average amount of enzyme/kg/meal taken by the

malnourished patients (1423.9 ± 404.3) was higher than in the adequate nutrition (725.0 ± 476.4 , $p < 0.001$) and in the at nutritional risk patients (830.2 ± 456.9 , $p = 0.001$). There were no statistical difference regarding the self-reported calorie diet adherence ($p = 0.488$), use of pancreatic enzyme ($p = 0.334$), and vitamin supplementation ADEK ($p = 0.816$). The logistic regression analysis identified three independent variables associated with malnutrition: age (odds ratio - OR = 0.78, $p = 0.013$), clinical Shwachman-Kulczycki score (OR = 0.90, $p = 0.015$), and FEV1 (OR = 0.95, $p = 0.046$). **Conclusion:** This study observed high prevalence of malnutrition in patients with CF treated in a reference centre in Porto Alegre. The main factors associated with malnutrition were age, clinical severity, and functional severity of lung disease.

Keywords: Cystic fibrosis. Malnutrition. Pancreatic insufficiency. Lung function.

RESUMO PARA LEIGOS

Introdução: A fibrose cística (FC), também conhecida como mucoviscidose, é uma doença genética, ou seja, é transmitida dos pais para o filho. A doença se manifesta pelo acúmulo de secreções mais densas e pegajosas nos pulmões e também afeta as glândulas sudoríparas e o aparelho digestivo, causando a malabsorção e má digestão dos nutrientes. Apesar dos avanços nos tratamentos dos sintomas e das infecções, ainda não há cura definitiva para a FC, e a maioria dos portadores morrem ainda jovens — muitos, entre os 20 e 40 anos, geralmente por insuficiência respiratória. A desnutrição nesses pacientes é muito frequente. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi identificar os fatores associados com a desnutrição em pacientes adolescentes e adultos com FC atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Métodos:** Para participar do estudo, foram convidados pacientes com FC em acompanhamento no Programa de Adultos com FC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o ano de 2013. Esses pacientes foram submetidos à avaliação do estado clínico (escore clínico para a doença), da função pulmonar (espirometria), da avaliação nutricional e da função pancreática mediante o teste de elastase-1 fecal. **Resultados:** Foram estudados 73 pacientes com média de idade de 25,6 anos e média de IMC 21kg/m². Segundo o estado nutricional, 32 pacientes foram classificados como eutróficos (nutrição normal), 23 como em risco nutricional e 18 como desnutridos. A análise mostrou que os principais fatores associados com a desnutrição foram a idade (quanto mais jovens, maior o risco de desnutrição), o escore clínico da doença (quanto pior o escore clínico, maior o risco de desnutrição) e a função pulmonar (quanto pior a função pulmonar, maior o risco de desnutrição). **Conclusão:** observou-se elevada prevalência de desnutrição entre os pacientes com FC atendidos em um centro de referência de Porto Alegre. Os principais fatores associados à desnutrição foram a idade, a gravidade clínica e a gravidade funcional da doença pulmonar.

LISTA DE TABELAS

TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 - Clinical characteristics

Tabela 2 – Comparison of clinical characteristics between groups according to nutritional status

Tabela 3 – Self-reported adherence to the high calorie diet, use of pancreatic enzyme and ADEK vitamin supplementation, according to the nutritional classification.

Tabela 4 - Logistic regression for malnutrition (method enter).

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS	American Thoracic Society
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> (proteína reguladora da condutância transmembrana da fibrose cística)
CVF	Capacidade vital forçada
DMRFC	Diabete melito relacionado à fibrose cística
DP	Desvio padrão
DPN	Diferença de potencial nasal
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>
FC	Fibrose cística
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMC	Índice de massa corporal
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
ROC	<i>Curva receiver operating characteristic</i>
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
S-K	Shwachman-Kulczycki
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 FIBROSE CÍSTICA	18
2.1.1 Diagnóstico	19
2.1.2 Genética e Fisiopatologia	20
2.1.3 Manifestações Clínicas	22
2.1.3.1 Manifestações Respiratórias	22
2.1.3.2 Manifestações gastrintestinais.....	23
2.1.3.3 Outras manifestações clínicas	24
2.1.4 Avaliação da Função Pancreática Exócrina	26
2.1.4.1 Teste de elastase-1 fecal.....	27
2.1.5 Patogênese da desnutrição na FC	28
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	30
4 OBJETIVOS	31
4.1 OBJETIVO GERAL	31
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
5 METODOLOGIA	32
5.1 DELINEAMENTO	32
5.2 POPULAÇÃO	32
5.3 AMOSTRA.....	32
5.3.1 Critérios de Inclusão	32
5.3.2 Critérios de Exclusão	33
5.4 MEDIDAS E INSTRUMENTOS	33
5.4.1 Avaliação Nutricional	34
5.4.2 Escore Clínico	35

5.4.3 Função Pulmonar.....	35
5.4.4 Escore de Adesão.....	36
5.4.5 Bacteriologia do Escarro.....	36
5.4.6 Escore Hepático.....	37
5.4.7 DMRFC.....	38
5.4.8 Teste de elastase-1 fecal.....	39
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
6 ARTIGO	42
7 CONCLUSÕES	62
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	63
REFERÊNCIAS.....	65
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	72
APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	75
APÊNDICE C - Ficha de Coleta de Dados.....	78
ANEXO A - Avaliação da Adesão	81
ANEXO B – Escore Clínico de Shwachman-kulczycki.....	83

1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é a doença genética letal mais comum em populações caucasianas. Essa afecção é causada por mutações no gene da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (CFTR, do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) sendo que a mais frequente é a mutação F508del, uma deleção de um códon para a fenilalanina na posição 508 dessa proteína, que ocorre em aproximadamente 70% dos pacientes com FC. Tal proteína atua como um canal de cloretos, cuja função é regular o transporte de eletrólitos. Desse modo, a falta ou o defeito da proteína ocasiona bloqueio nos ductos das glândulas exócrinas, o que leva a secreções viscosas com progressiva obstrução.(1,2)

A prevalência dessa doença é de 1 em 2.500 nascidos vivos.(3) No Brasil, a incidência estimada da FC para a população da região Sul é mais próxima da população caucasiana centro-europeia (1/2.000 a 1/5.000 nascidos vivos); nas outras regiões, por sua vez, essa estimativa se reduz para 1/10.000 nascidos vivos.(4)

Também conhecida como mucoviscidose, a FC caracteriza-se por doença pulmonar crônica, infecções respiratórias de repetição, insuficiência pancreática exócrina, acarretando malabsorção de proteínas e lipídeos, esteatorreia, excessivas perdas de eletrólitos pelo suor e infertilidade masculina. Podem ainda ocorrer diabetes melito e doença hepática crônica.(5-7)

A suspeita do diagnóstico ocorre geralmente pela presença de uma ou mais características fenotípicas da doença ou da história familiar positiva para FC. O teste

inicial, padrão-áureo, é o do suor, que consiste na estimulação da produção de suor pela pilocarpina, procedimento que visa à dosagem quantitativa de cloretos no suor. É importante frisar que pacientes com diagnóstico na fase adulta têm melhor prognóstico do que aqueles com diagnóstico na infância.(8)

A insuficiência pancreática e a malabsorção crônica resultantes são os fatores principais na determinação da desnutrição em pacientes com FC, acometendo cerca de 85 a 90% deles. A perda da função pancreática exócrina resulta em má digestão dos nutrientes e consequente desnutrição;(9,10) por essa razão, os pacientes precisam de terapia de reposição enzimática, a ser ingerida sempre com as refeições que contenham gordura. A dose da enzima é ajustada de acordo com os sinais e sintomas clínicos, como aparência das fezes e avaliação objetiva de ganho de peso.(11) A recomendação é de 500 a 2.500 UI de lipase por kg por refeição.(12)

Além da insuficiência pancreática exócrina, outra comorbidade extrapulmonar comum é o diabetes melito relacionado à fibrose cística (DMRFC). A prevalência da DMRFC aumenta com a idade: 9% dos 5 aos 9 anos de idade, 26% dos 10 aos 20 anos de idade e 50% aos 30 anos.(3) A maior incidência é associada ao aumento da idade, ao sexo feminino e à insuficiência pancreática.(13)

Nas últimas quatro décadas, novas estratégias de tratamento e abordagem nutricional resultaram em aumento na sobrevida esperada dos pacientes com FC para mais de 35 anos.(7) Para alcançar essa sobrevida, o diagnóstico deve ser o mais precoce possível, e o tratamento, desde cedo, deve ser conduzido por equipe multidisciplinar, da qual faz parte o nutricionista.(8)

A doença pulmonar é a primeira causa de morbidade e mortalidade, caracterizada por progressivos ciclos de infecção e inflamação, culminando em

falência respiratória. A colonização e a infecção ocorrem por diferentes bactérias que são frequentemente adquiridas com o aumento da idade. Inicialmente, as infecções são causadas por *Staphylococcus aureus*. Mais tarde, com a progressão da doença, a *Pseudomonas aeruginosa* é o patógeno mais comum, infectando aproximadamente 80% da população. O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é associado à mais rápida deterioração clínica. Por fim, a infecção por *Burkholderia cepacia* resulta em pior prognóstico.(14) Em estudo retrospectivo que revisou 109 pacientes durante 10 anos, os pacientes infectados com *Burkholderia cepacia* tiveram pior resultado no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), alto número de exacerbações pulmonares anuais, baixo índice de massa corporal (IMC) e alta taxa de infecção respiratória crônica, além de necessidade de oxigenoterapia.(15)

Associado com a função pulmonar, o estado nutricional é um dos indicadores mais importantes de melhor prognóstico em pacientes com FC. Em estudo, Gozdzik e colaboradores (6) avaliaram 39 pacientes, associando o estado nutricional e a função pulmonar; deles, 16 pacientes eram desnutridos. Como resultado, os pacientes desnutridos tiveram piores desfechos clínicos. Em vista disso, o valor de IMC recomendado é 22kg/m² para mulheres e 23kg/m² para homens.(10)

A relação entre a desnutrição e a função pulmonar está bem-estabelecida. A doença pulmonar crônica da FC aumenta o gasto energético em razão das elevadas exigências de trabalho da respiração. Essa situação ainda é agravada pela falta de apetite, por isso a recomendação nutricional dos pacientes acometidos pela afecção deve ser 120 a 150% da ingestão diária recomendada.(10)

A terapia nutricional contribui para melhor função pulmonar.(16) De acordo com Stallings e colaboradores,(12) 22% dos adultos com idade entre 18 e 30 anos possuem IMC menor do que 18,5kg/m². Para esses pacientes, recomenda-se o uso de suplementação nutricional, oral ou enteral, adicionada à ingestão dietética usual para obter ganho de peso.

O estado nutricional de um paciente com FC pode ser visto como resultado dinâmico, modificado pela ingestão de energia e a presença de fatores que influenciam o equilíbrio de energia contra as demandas metabólicas impostas pela doença pulmonar. Junto com a função pulmonar, o estado nutricional é um dos indicadores mais importantes de prognóstico em pacientes com FC.(10)

Apesar do tratamento em equipe multidisciplinar com reposição de enzimas pancreáticas, recomendação nutricional e suplementação dietética, uma proporção significativa dos pacientes adultos com FC apresenta prejuízo no estado nutricional. A identificação dos fatores relacionados à desnutrição nesse grupo de pessoas seria muito importante para planejar futuras intervenções terapêuticas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FIBROSE CÍSTICA

A FC é uma doença genética autossômica recessiva, irreversível, causada por mutações no gene regulador da CFTR. Tais mutações são conhecidas por alterar o microambiente intestinal e o das vias aéreas.(2,17)

A FC tem incidência de aproximadamente 1:2.500 nascidos vivos na população caucasiana, porém sua ocorrência é mundial, estimando-se cerca de 80.000 indivíduos com FC entre crianças e adultos jovens.(18) Nos Estados Unidos, existem aproximadamente 30.000 pacientes fibrocísticos, e a incidência varia de acordo com o grupo étnico: 1 para cada 3.200 nascidos vivos em caucasianos, 1 para cada 15.000 em afro-americanos e 1 para cada 31.000 em asiáticos.(14)

No Brasil, Raskin estimou, em seu estudo, que a incidência de FC é de 1 para cada 7.358 nascidos vivos. Além disso, a incidência estimada para a região Sul é a mais próxima da população caucasiana centro-europeia, decrescendo em direção às regiões Sudeste e Norte do país.(19)

Quando a FC foi descoberta por Dorothy Andersen em 1938, a maioria dos pacientes morria logo após o diagnóstico. No entanto, nas últimas quatro décadas, com o crescente avanço no diagnóstico e nas estratégias terapêuticas, a sobrevida dos pacientes tem melhorado progressivamente. Nos Estados Unidos, a média de sobrevida aumentou de 25 anos de idade em 1985, chegando a 37 anos em 2008(18), para 38,1 anos em 2010.(20)

2.1.1 Diagnóstico

A FC é diagnosticada pela presença de pelo menos um achado clínico (fenótipo) compatível, história familiar de FC ou triagem neonatal positiva, acompanhada de evidência laboratorial de disfunção da CFTR (teste do suor positivo ou diferença de potencial nasal [DPN] positivo) ou pela identificação de duas mutações, conhecidas como causa de FC nos genes da CFTR.(21)

O teste utilizado, padrão-áureo, é o do suor com dosagem de sódio e cloro para demonstrar a disfunção da CFTR. Esse teste é realizado por meio da técnica de iontoforese pela pilocarpina padronizado por Gibson e Cooke.(22) O teste é realizado pelo menos duas vezes em cada paciente, com intervalo de semanas entre eles. O volume de suor mínimo aceitável é de 75mg. Em amostra adequada, valores de cloro acima de 60mEq/L confirmam o diagnóstico, valores entre 40 e 60mEq/L são considerados limítrofes e inferiores a 40mEq/L são considerados normais. Contudo, o teste de suor normal ou limítrofe não exclui o diagnóstico de FC. De acordo com o registro de pacientes da Cystic Fibrosis Foundation de 2005, apenas 3,5% dos pacientes com diagnóstico de FC possuíam cloro menor do que 60mEq/L e somente 1,2% apresentavam menos de 40mEq/L. Com base nisso, testes adicionais são necessários para a confirmação do diagnóstico.(23)

A identificação das mutações associadas à FC em cada um dos genes da CFTR, frente a contexto clínico ou história familiar compatível, estabelece o diagnóstico de FC. Entretanto, a presença de uma ou nenhuma mutação no gene da CFTR não exclui o diagnóstico de FC, pois o grande número de mutações descritas (mais de 1.800) – muitas com potencial patogênico incerto – e a variabilidade da

frequência e distribuição das mutações entre populações diferentes dificultam seu uso.(21) O teste de DPN pode ser muito útil nesses casos.(8)

A DPN mede *in vivo* a diferença de potencial existente entre o lado interno e o externo da célula epitelial da mucosa nasal, o qual é comparável à diferença de potencial da mucosa brônquica.(24) O resultado de uma DPN aumentada, associada a um quadro clínico ou história familiar positiva, confirma o diagnóstico de FC. Todavia, a ausência de aumento na DPN não exclui o diagnóstico de FC, pois um resultado falso-negativo pode ocorrer na presença do epitélio inflamado. Também é recomendado que a DPN seja avaliada duas vezes, em momentos diferentes. Entretanto, poucos centros altamente especializados são capacitados para realizar a técnica com padronização adequada.(21)

2.1.2 Genética e Fisiopatologia

O gene responsável pela FC foi localizado no braço longo do cromossomo 7 (*locus* 7q31) e é transcrito em um RNA mensageiro maduro de 6,5kb, cuja tradução dá origem a uma proteína composta por 1.480 aminoácidos. Esse RNA mensageiro transcreve a proteína CFTR, sendo altamente expressa no epitélio do ducto pancreático, no epitélio intestinal e nas células das vias aéreas, relacionando à heterogeneidade do fenótipo da FC. (25)

A CFTR está expressa em um canal de cloretos na membrana apical de células das vias aéreas, do intestino, dos tecidos reprodutivos e hepáticos, nas glândulas exócrinas do pâncreas e ductos sudoríparos, regulando e participando do transporte de eletrólitos através de suas membranas. Assim, sua ausência ou função

parcial está relacionada à fisiopatologia da FC, pois causa redução na excreção de 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. Como consequência, ocorre a desidratação das secreções mucosas e aumento da viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos, que é acompanhada de reação inflamatória e posterior processo de fibrose.(4,14,18)

Existem mais de 1.800 mutações relatadas no gene CFTR, sendo a mais comum a mutação F508del, caracterizada por deleção de três pares de bases, que resulta na perda de um único aminoácido, a fenilalanina, localizada na posição 508 da proteína.(26)

A presença de mutações no gene CFTR com diferentes efeitos na proteína contribui para a determinação da gravidade da doença. Os pacientes homozigotos F508del geralmente têm expressões clínicas mais acentuadas em relação a outros genótipos, como maiores níveis de cloro no suor, maior prevalência de insuficiência pancreática, menor função pulmonar e maior risco de mortalidade.(27)

Estudos mostram que a presença da mutação F508del está associada à piora do estado nutricional.(27-30) McKone e colaboradores (27), em estudo de coorte retrospectivo, examinaram o efeito do genótipo da proteína CFTR na mortalidade e no fenótipo da doença e observaram que as medidas antropométricas dos indivíduos homozigotos eram menores do que os com outra mutação.(27)

De forma similar ao objetivo do estudo anterior, Navarro e colaboradores, em um estudo transversal, concluíram que a presença da mutação F508del foi associada a pior estado nutricional.(29)

2.1.3 Manifestações Clínicas

2.1.3.1 Manifestações Respiratórias

As complicações respiratórias são as principais causas de morbidade e mortalidade na FC. O acometimento do aparelho respiratório é progressivo e de intensidade variável, diminuindo a função pulmonar ao longo do tempo. As secreções altamente viscosas levam à diminuição do *clearance* mucociliar.(1,31)

O curso clínico da doença pulmonar na FC é marcado por exacerbações periódicas, caracterizadas pelo aumento da expectoração, dispneia, tosse, fadiga, perda de peso e diminuição das medidas da espirometria.(7)

Em algum momento no curso da vida dos indivíduos com FC, a tosse pode se tornar um sintoma proeminente. Os pacientes com doença pulmonar muito leve só tosse durante as exacerbações. Com a progressão da doença, esse sintoma passa a ocorrer diariamente e, geralmente, é associado à expectoração de muco. O volume do escarro diário aumenta, tornando-se mais viscoso. A hemoptise é comum em estágios mais avançados da doença.(32)

A colonização e a infecção bacteriana crônica ocorrem de maneira progressiva, de acordo com a idade e com o curso da doença pulmonar, levando à lesão tecidual irreversível. As bactérias mais frequentemente envolvidas na infecção das vias aéreas na FC são *Staphilococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*.(31)

Com a progressão da doença pulmonar, podem ocorrer surgimento de dispneia aos esforços e limitação ao exercício. A insuficiência respiratória é, ainda, responsável por 80% das mortes em pacientes com FC nos Estados Unidos.(32)

2.1.3.2 Manifestações gastrintestinais

O estado pancreático dos pacientes é altamente associado com o genótipo CFTR, levando à obstrução dos canalículos pancreáticos em função do muco espesso. A diminuição da secreção de bicarbonato de sódio reduz a eficácia das enzimas pancreáticas e a precipitação de sais biliares, o que resulta em pH mais ácido no duodeno. Essa perda da função pancreática apresenta como consequência malabsorção/má digestão de macronutrientes, principalmente proteínas e lipídeos, bem como das vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) e dos minerais cálcio, magnésio e zinco.(33)

A insuficiência pancreática exócrina ocorre em 85-90% dos indivíduos. Os sinais e sintomas incluem esteatorreia, distensão abdominal, diarreia crônica, perda de peso e desnutrição secundária. Os pacientes com função do pâncreas preservada apresentam melhor prognóstico, pois conseguem manter melhor seu estado nutricional.(34-38)

O tratamento padrão para a FC envolve terapia de reposição enzimática e vitamínica, cujos objetivos são facilitar a digestão e melhorar a absorção dos nutrientes, otimizando o estado nutricional.(9,34)

A dose de reposição enzimática é adaptada individualmente. Preconiza-se uma dose de 500 a 2.500UI de lipase/kg/refeição com valores máximos de 10.000UI

de lipase/kg/dia ou < 4.000UI de lipase/grama de gordura/dia. A suplementação de vitaminas lipossolúveis segue as doses propostas pelo Consenso de Fibrose Cística.(12)

A ingestão de doses elevadas de enzimas pancreáticas pode originar colonopatia fibrosante, que leva a mudanças na submucosa do cólon, com inflamação e progressiva fibrose. Os sintomas clínicos incluem dor e distensão abdominal após a ingestão de alimentos, anorexia, dificuldade de ganhar peso e sangramento digestivo.(33)

2.1.3.3 Outras manifestações clínicas

DMRFC é a comorbidade mais comum em pacientes com FC, ocorrendo em 20% de adolescentes e 40-50% dos adultos. Ela compartilha características clínicas do diabetes melito tipo 1 e tipo 2, porém trata-se de doença clínica distinta, visto que é causada, principalmente, pela insuficiência na secreção de insulina; entretanto, a resistência insulínica também participa da etiopatogenia do DMRFC. (39)

A orientação do tratamento na DMRFC difere daquele do diabetes melito tipo 1 e tipo 2, pois, enquanto a morbidade e a mortalidade ligadas a essa doença está associada à nefropatia e doença cardiovascular, na DMRFC, ela está relacionada à desnutrição e à doença pulmonar; logo, a nutrição é fundamental em pacientes com DMRFC. As recomendações compreendem o manejo nutricional com dieta hipercalórica, sem restrições, o auto monitoramento dos níveis de glicemia e o uso de insulina. Portanto, os principais enfoques do tratamento são otimizar e manter o bom estado nutricional e normalizar os níveis de glicose no sangue.(8,40,41)

As alterações hepáticas primárias na FC também decorrem do defeito genético na CFTR, que leva à produção de secreção biliar espessa e consequente fibrose biliar. As complicações da doença hepatobiliar incluem cirrose, ascite, hipertensão portal, varizes de esôfago e hemorragia digestiva, afetando frequentemente adolescentes e adultos. O transplante de fígado pode ser necessário em pacientes com insuficiência hepática progressiva e /ou evidência de hipertensão portal maior na ausência de envolvimento pulmonar significativo.(33)

Há alta prevalência de osteoporose e osteopenia em adultos jovens com FC. A baixa densidade mineral óssea origina outra comorbidade chamada osteoporose associada à FC. As fraturas vertebrais em pacientes com FC podem contribuir para um declínio da função pulmonar, podendo ainda ser contraindicação para o transplante pulmonar. Em revisão sistemática, verificou-se a prevalência da osteoporose em adultos com idades entre 18 e 32 anos de 23,5%; de osteopenia, 38% e de fratura vertebral e não vertebral, 14 e 19,7% respectivamente; por isso, é importante a triagem da osteoporose nesses pacientes, focando na adequação da Vitamina D, na suplementação de cálcio, na prática de atividade física, na maximização do estado nutricional e na função pulmonar, para prevenir a perda óssea e iniciar uma terapia antifratura em pacientes com alto risco para tal.(42)

Também é possível citar a infertilidade masculina como manifestação clínica da FC. Cerca de 97% dos homens com FC são inférteis em razão da ausência congênita bilateral dos canais deferentes, o que resulta em azoospermia obstrutiva. O espermograma é recomendado para determinar o estado de fertilidade. Em contraste, as mulheres com FC têm a anatomia reprodutiva normal. (8,43)

2.1.4 Avaliação da Função Pancreática Exócrina

A função pancreática exócrina pode ser avaliada por intermédio de testes que relacionam-se à medida de enzimas pancreáticas secretadas e bicarbonato (testes diretos) ou à avaliação dos efeitos secundários a deficiência dessa enzima (testes indiretos). Existe uma variedade de testes descritos de função pancreática, mas poucos são clinicamente disponíveis.(44)

O padrão áureo para a estimativa da função pancreática tem sido o teste de estimulação pancreática direta, como o teste secretina-pancreozimina; porém, trata-se de método invasivo, demorado, incômodo, não padronizado e caro.(45)

Já os testes de função pancreática indiretos incluem três categorias principais:

- 1) avaliação dos marcadores de absorção, como o teste N-benzoyl-tryrosyl para-aminobenzoic acid (NBT-PABA), que requer a interrupção da suplementação de enzima e é invasivo;
- 2) análise da ingestão de nutrientes – teste de coeficiente de gordura fecal. Seu uso é limitado em função da dificuldade de coleta de totalidade das fezes por 72h, da manutenção dos registros dietéticos adequados e da falta de especificidade;
- 3) medição das enzimas pancreáticas no soro ou nas fezes – enzimas no soro fornecem pior estimativa quantitativa da função pancreática residual. Já o teste de elastase-1 fecal é fácil de executar, não é invasivo e reflete melhor adequação funcional da enzima.(9)

2.1.4.1 Teste de elastase-1 fecal

A elastase-1 pancreática é uma protease digestiva humana específica, sintetizada nas células acinares do pâncreas e secretada no duodeno, através do ducto pancreático. O pâncreas normalmente secreta elastase juntamente com outras 20 enzimas digestivas. A elastase tem a propriedade físico-química de não ser degradada durante o trânsito intestinal. (37)

Há correlação significativa entre a concentração da elastase fecal e duodenal e a concentração duodenal de lipase, amilase, tripsina e bicarbonato. Assim, os níveis de elastase-1 fecal refletem os de outras enzimas pancreáticas.(9)

Recentemente, a Food and Drug Administration aprovou a medida da enzima elastase através do método ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), que utiliza dois anticorpos monoclonais obrigatórios. O teste de elastase-1 fecal tem mostrado excelente indicador de insuficiência pancreática, com sensibilidade de 98 a 100% e especificidade de 93 a 100%. O anticorpo monoclonal contra a elastase humana não reage com a elastase suína, ou seja, é espécie-específica; assim, o teste pode ser realizado enquanto os pacientes estão fazendo a terapia de reposição enzimática.(9,37,45,46)

Outra vantagem desse teste é que as fezes podem ser recolhidas e transportadas sem preparação inicial, além de poderem ser armazenadas em temperatura ambiente por até uma semana ou durante um mês em temperatura de 4°C ou, ainda, durante um ano, congeladas, em temperatura de - 22°C.(37)

O ponto de corte para a insuficiência pancreática é de 200µg/g. Assim, valores da elastase fecal acima de 200µg/g classificam o indivíduo como suficiente

pancreático; valores abaixo de 200µg/g, como insuficiente pancreático; valores entre 100 e 200µg/g são considerados com probabilidade de insuficiência pancreática moderada, enquanto abaixo de 100µg/g refletem insuficiência pancreática grave.(47)

2.1.5 Patogênese da desnutrição na FC

A insuficiência nutricional é um grande problema para muitos indivíduos com FC. O principal objetivo do tratamento é atingir e manter o peso. Porém, uma variedade de fatores complexos pode dar origem a um desequilíbrio de energia e à desnutrição.(48)

Os problemas nutricionais envolvidos na FC são multifatoriais. Três aspectos principais contribuem para a desnutrição: aumento da perda energética, aumento do gasto energético e ingestão insuficiente de energia (48,49)

A deficiência de enzimas pancreáticas é o mais importante, mas não o único fator responsável pela malabsorção na FC. As perdas intestinais consequentes contribuem para a perda de energia e podem representar aproximadamente 10% do ingerido, podendo ser maior quando há presença de esteatorreia intensa. Outros dois fatores adicionais, mais prevalentes em adolescentes e adultos, também favorecem: o DMRFC, que, se não for devidamente controlado, pode aumentar as perdas calóricas em razão da glicosúria e a doença hepática avançada com cirrose biliar, que pode resultar na secreção insuficiente de sais biliares, que, por sua vez, provocará malabsorção grave de gordura. Por último, a perda de proteína no escarro contribui para esse déficit, podendo atingir até 5% da necessidade energética. (48-50)

Em pacientes com FC, há elevação do gasto energético em repouso em 110 a 130%. Esse aumento ocorre em função de infecções de repetição, inflamação persistente e aumento do esforço respiratório. Pacientes homocigotos para a mutação F508del apresentam elevação no gasto energético em repouso em torno de 23%. Para compensar esse desequilíbrio energético, recomenda-se fornecer excesso calórico de, no mínimo, 120% da quantidade diária estabelecida. (12,50)

A redução na ingestão dietética deve-se a diversos fatores que podem estar presentes na FC, como esofagite secundária ao refluxo gastroesofágico, aumento da tosse, anorexia – geralmente causada pelos problemas respiratórios. Além disso, o processo inflamatório gerado na FC é mediado por citocinas pró-inflamatórias; entre elas, o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que também tem efeitos anoréxicos. (50)

Conforme estabelecido pelo Cystic Fibrosis Foundation Nutrition Consensus Report (51), os pontos de corte para diagnóstico nutricional em indivíduos com FC são mais rigorosos do que para a população em geral. O percentil do IMC em crianças e adolescentes e o valor do IMC em adultos estão fortemente e diretamente correlacionados com os parâmetros da função pulmonar como o VEF1. Diante disso, a atual recomendação é percentil 50 para crianças e adolescentes, e o IMC adequado para homens é 23kg/m², enquanto para as mulheres é 22kg/m².(10,12)

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O estado nutricional de um paciente com FC pode ser visto como um resultado dinâmico influenciado pela ingestão de energia e a presença de fatores que influenciam o equilíbrio de energia contra as demandas metabólicas impostas pela doença pulmonar. Junto com a função pulmonar, o estado nutricional é um dos indicadores mais importantes de prognóstico em pacientes com FC.(8,16)

Apesar do tratamento em equipe multidisciplinar, com reposição de enzimas pancreáticas, recomendação nutricional e suplementação dietética, uma proporção significativa dos pacientes adultos apresenta prejuízo no estado nutricional. A identificação dos fatores relacionados com a desnutrição neste grupo de pacientes seria muito importante para planejar futuras intervenções terapêuticas.(6,20)

Existem substanciais publicações sobre fatores de desnutrição e fibrose cística, mas estes estudos envolveram principalmente populações pediátricas. Os dados envolvendo fatores relacionados com a desnutrição em pacientes adultos com FC são escassos.(11) Além disto, é importante avaliar os fatores relacionados com a desnutrição em diferentes populações com FC em decorrência da diversidade genotípica.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um dos Centros de Referência para tratamento da FC no Rio Grande do Sul e possui um programa para pacientes adultos desde 1997. Este programa atende cerca de 120 pacientes atualmente, constituindo-se em um dos maiores do Brasil. O estudo dos fatores relacionados com a desnutrição poderia contribuir para o manejo clínico destes pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar os fatores associados à desnutrição em pacientes adolescentes e adultos com FC.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Estabelecer a prevalência de pacientes adolescentes e adultos com FC desnutridos, em risco nutricional e nutridos.
- b) Avaliar a associação entre adesão às recomendações nutricionais e a desnutrição.
- c) Avaliar a associação entre gravidade da doença pulmonar e desnutrição.
- d) Avaliar a associação entre a presença de homozigose e heterozigose da mutação F508del e desnutrição.
- e) Avaliar a relação entre doença hepática e desnutrição.
- f) Avaliar a relação entre DMRFC e desnutrição.
- g) Avaliar a associação entre gravidade da insuficiência pancreática exócrina (dosagem da elastase-1 fecal) e desnutrição.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, com o objetivo de verificar os fatores associados com a desnutrição em pacientes com FC atendidos no Programa de Adultos do HCPA.

A pesquisa foi previamente aprovada pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA. Para participação no estudo, os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) disposto nos Apêndices A e B.

5.2 POPULAÇÃO

A população do estudo compreendeu os pacientes com FC, com idade igual ou superior a 16 anos, em acompanhamento no Programa para Adultos com FC do HCPA.

5.3 AMOSTRA

5.3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de FC de acordo com critérios do Consenso para FC (52), com idade igual ou superior a 16 anos. Os

pacientes estavam em fase de estabilidade da doença há, pelo menos, quatro semanas, definida por ausência de achados clínicos de exacerbação, ausência de modificações no esquema terapêutico e ausência de internações no referido período.

5.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do trabalho os pacientes que não aceitarem participar ou não assinaram o consentimento pós-informação, bem como gestantes.

5.4 MEDIDAS E INSTRUMENTOS

O diagnóstico de FC foi estabelecido na presença de uma ou mais características fenotípicas, na história de FC em um irmão ou no teste de triagem neonatal positivo, além da evidência laboratorial de anormalidade CFTR, documentada por concentrações elevadas de cloro no suor (teste do suor), ou evidências de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR (genotipagem).(52)

Todos os pacientes incluídos no estudo, ao serem submetidos à avaliação clínica de rotina em nível ambulatorial, tiveram seus dados registrados pelos pesquisadores em uma ficha de avaliação (Apêndice C). O registro ocorreu fora do período de exacerbação da doença, com pelo menos quatro semanas de estabilidade clínica.

5.4.1 Avaliação Nutricional

A avaliação nutricional foi feita por meio da avaliação de parâmetros antropométricos, como peso, altura e IMC.

O peso foi verificado utilizando-se balança digital da marca Filizola®. Os pacientes foram pesados vestindo roupas leves e sem sapatos. A altura foi medida com o estadiômetro, fixo na parede, com lâmina horizontal móvel e graduação em centímetros, com menor divisão em milímetros. Os pacientes estavam sem sapatos ou chapéu, permanecendo de pé sobre a plataforma, com os calcanhares juntos e o corpo mais ereto possível. Os calcanhares, glúteos, ombros e cabeça tocavam a parte de superfície vertical do estadiômetro. A linha de visão do paciente estava na horizontal.

O IMC foi obtido pela aplicação da fórmula que constitui na divisão do valor do peso atual (em kg) pelo quadrado da altura (em metros). Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a avaliação nutricional de Milla(10) e Borowitz e colaboradores(53): eutróficos – IMC > 23kg/m² para homens e IMC > 22kg/m² para mulheres (pacientes com 20 anos ou mais) ou percentil do IMC>25 (pacientes com menos de 20 anos); risco nutricional – IMC entre 19 – 23kg/m² para homens e 19-22kg/m² para mulheres (pacientes com 20 anos ou mais) ou percentil do IMC entre 10-25 (pacientes com menos de 20 anos); desnutrição – IMC < 19kg/m² (pacientes com 20 anos ou mais) ou percentil do IMC < 10 (pacientes com menos de 20 anos).

5.4.2 Escore Clínico

O escore de avaliação clínica utilizado foi o de Shwachman-Kulczycki.(54) Esse sistema de avaliação clínica considera quatro diferentes características (atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos do tórax), e cada uma é pontuada em uma escala de 5 a 25 (melhor desempenho, maior pontuação), sendo que o escore final de 100 pontos representara o paciente em ótima condição clínica. Em cada caso do estudo, o escore foi pontuado pelo membro mais graduado da equipe.

5.4.3 Função Pulmonar

A espirometria a ser utilizada no estudo foi a solicitada de rotina pela equipe médica em cada consulta. Ela é realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA, com o paciente em posição sentada, utilizando o equipamento *Jaeger – v 4.31a* (Jaeger, Wuerzburg, Alemanha), inserido nos critérios de aceitabilidade técnica das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.(55) Três sucessivas curvas expiratórias forçadas tecnicamente adequadas foram realizadas, sendo registrada a com valores maiores. Registraram-se capacidade vital forçada (CVF) em litros e em percentagem do previsto, o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em litros e em percentagem do previsto. Para expressar as variáveis funcionais pulmonares em percentagem do previsto para sexo, idade e altura, foram utilizados nomogramas.(56)

5.4.4 Escore de Adesão

A avaliação da adesão pela equipe multidisciplinar foi feita utilizando o questionário apresentado no Anexo A, adaptado do trabalho de Conway e colaboradores.(57) Cada questão foi pontuada da seguinte forma: se a resposta foi “a”, 2 pontos; se a resposta foi “b”, 1 ponto; e se a resposta foi “c”, 0 pontos. Um escore de adesão foi calculado a partir do quociente entre o total de pontos obtidos e o total de pontos possível. Se o paciente assinalou a alternativa “d” nas questões 2 e 3, a questão não foi considerada no cálculo do escore.

5.4.5 Bacteriologia do Escarro

Foram registradas as bactérias identificadas nos três últimos exames bacteriológicos de escarro realizados no HCPA, no Serviço de Microbiologia da instituição. A rotina ambulatorial de avaliação bacteriológica do escarro envolve a coleta de uma amostra a cada consulta (em geral, a cada 60 dias) ou em cada internação hospitalar. A realização do exame bacteriológico do escarro segue a rotina descrita a seguir. O escarro é semeado em seis tipos de ágar: Brucela, Azida sangue, Chocolate, MacConkey, seletivo para *Burkholderia cepacia* e seletivo para *Pseudomonas aeruginosa*. Após 24 horas na estufa, é feita triagem para averiguar se houve crescimento de colônias nos ágar. Geralmente, o crescimento ideal das colônias ocorre com incubação de 48h para os ágar Brucela, Azida sangue e Chocolate e incubação de 72h para os ágar MacConkey, seletivo para *Burkholderia cepacia* e seletivo para *Pseudomonas aeruginosa*. Para a identificação das bactérias gram-positivas, as colônias são semeadas em caldos de cultura por 4

a 5 horas. Após, é realizado antibiograma em meio sólido. Para bactérias gram-negativas, é feita uma série bioquímica e um antibiograma. Bactérias não-fermentadoras podem não ser identificadas na série bioquímica. Para esses casos, é realizada semiautomação em aparelho específico (Mini-API). O último recurso para descartar *Burkholderia cepacia* e *Pseudomonas aeruginosa* é a reação em cadeia da polimerase (PCR) feita na biologia molecular. Foram considerados pacientes infectados com *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* os pacientes com pelo menos duas amostras de escarro positivas para essa bactéria no último ano de avaliação.

5.4.6 Escore Hepático

Na avaliação do envolvimento hepático pela FC, foi utilizado o sistema de escore ultrassonográfico para o diagnóstico de doença hepática na FC.(58) Esse sistema considera três características ultrassonográficas: parênquima hepático (pontuação 1 = normal, 2 = grosseiro e 3 = irregular), borda hepática (pontuação 1 = lisa e 3 = nodular) e fibrose periportal (pontuação 1 = ausente, 2 = moderada e 3 = grave). O escore final igual a 3 é consistente com fígado normal. Escores crescentes são sugestivos de doença hepática progressiva. Escore de 8 a 9 é compatível com cirrose hepática estabelecida. Esse método de avaliação ultrassonográfica é utilizado na rotina do HCPA, e a informação foi obtida a partir da revisão do registro do exame em prontuário.

5.4.7 DMRFC

Foram revisados os exames de glicemia de jejum e de teste oral de tolerância à glicose (TOTG) realizados no último ano pelos pacientes. Esses exames fazem parte da rotina assistencial anual da equipe de FC e são realizados no laboratório de bioquímica do HCPA. Para sua realização, os pacientes são submetidos a um período de jejum previamente ao exame de no mínimo 8 horas.

A coleta do exame é feita na Zona 14 do HCPA. Para a glicemia de jejum, é feita a coleta de uma amostra de sangue. Para o TOTG, é coletada uma amostra de sangue para determinar a glicemia em jejum. A seguir, os pacientes adultos devem ingerir 75g de glicose por kg em tempo máximo de cinco minutos. Os adolescentes ou adultos com peso até 43kg deverão ingerir 1,75g de glicose/kg (máximo de 75g). Após 120 minutos da ingestão de glicose, é coletada nova amostra de sangue para nova glicemia.

O diagnóstico de diabetes melito pela glicemia de jejum é confirmado por duas medidas glicêmicas em jejum com concentrações maiores que 126mg%. O diagnóstico de intolerância à glicose é feito pela presença de glicemia de jejum menor que 126mg% e glicemia após 2 horas do TOTG de 140mg% a 200mg%. O diagnóstico de diabetes melito após TOTG é feito pela presença de glicemia de jejum menor que 126mg% e glicemia após 2 horas do TOTG maior do que 200mg%.

5.4.8 Teste de elastase-1 fecal

A perda da função pancreática exócrina resulta em malabsorção dos nutrientes e consequente desnutrição. Cerca de 15% dos pacientes com FC são suficientes pancreáticos (SP), sendo a avaliação da função pancreática exócrina um procedimento obrigatório ao diagnóstico com o objetivo de determinar a necessidade de enzimas pancreáticas.(59)

O teste da elastase-1 fecal foi realizado por meio do método ELISA monoclonal. Para tal, foi coletada amostra de fezes do paciente, armazenada na temperatura de -22°C até a realização do teste. Foi utilizado o ponto de corte de igual ou maior do que 200µg/g para classificar o paciente em suficiente pancreático exócrino e menor do que 200µg/g para classificá-lo como insuficiente pancreático exócrino. Os pacientes que apresentaram valores igual ou maior do que 100µg/g e menor do que 200 µg/g foram classificados como portadores de insuficiência pancreática moderada, já aqueles cujos valores de elastase-1 fecal foram menores do que 100µg/g, foram classificados como portadores de insuficiência pancreática grave.(47)

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados em uma base de dados no programa Microsoft® Excel 2010, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18.0.

Para fins de análise, os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a avaliação nutricional: grupo de pacientes adequados/eutróficos, grupo de pacientes em risco nutricional e grupo de pacientes desnutridos.

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

Na comparação entre os grupos, a análise dos dados quantitativos sem distribuição normal foi realizada pelo teste Kruskal-Wallis. A análise dos dados quantitativos com distribuição normal foi realizada pela análise de variância para um fator, utilizando o teste de Tukey para comparações múltiplas. Os dados qualitativos foram analisados por meio do teste do qui-quadrado, utilizando, se necessário, correção de Yates ou teste exato de Fisher. Todos os testes estatísticos utilizados foram bicaudais. Estabeleceu-se nível de significância de 5%.

As variáveis não colineares que atingiram significância ($p < 0,1$) na análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão logística binária pelo método *enter*, controlado por sexo e idade. As variáveis independentes significativamente associadas ao desfecho desnutrição foram submetidas à curva *receiver operating characteristic* (ROC) para determinar o ponto de corte que maximiza o valor preditivo. Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo do índice preditivo.

A estimativa do cálculo do tamanho amostral foi realizada a partir do trabalho de Dissertação de Mestrado da Andréa Cristina Silva Gonzales.(60) Nesse estudo, foi observado que, entre 21 pacientes desnutridos e em risco nutricional, 16

(proporção=76%) apresentavam concentração de elastase < 100mcg/g e 5 (proporção=24%) tinham concentração > 100mcg/g. Assim, para proporção mínima de pacientes com desnutrição/risco nutricional de 25%, para diferença esperada de 35% entre os grupos, para $\alpha=0,05$ (bidirecional), para $\beta=0,80$, seriam necessários 35 pacientes em cada grupo.

6 ARTIGO

Título: Fatores associados com a desnutrição em pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística.

Título em inglês:

Factors associated with malnutrition in adolescent and adult cystic fibrosis's patients.

Authors: Gabriela Cristofoli Barni¹, Gabriele Carra Forte², Luis Felipe Forgiarini³, Claudine Lacerda de Oliveira Abrahão⁴, Paulo de Tarso Roth Dalcin⁵.

Author credentials and affiliations:

¹ Dietitian, Post-Graduation Program in Pneumologic Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

² Dietitian, Post-Graduation Program in Pneumologic Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

³ Biologist, Post-Graduation Program in Pneumologic Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Laboratory of Airways and Lung, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

⁴ Dietitian, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

⁵ MD, PhD, Associate Professor of Medicine, Post-Graduation Program in Pneumologic Science, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Pneumology Department of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Contact details

Gabriela Cristofoli Barni

Address: Rua João Berutti 492 – Chácara das Pedras – Porto Alegre, RS,
Brazil.

ZIP Code: 90640-000

Telephone number: 55 (51) 91919307

E-mail: gabicbarni@hotmail.com

Funding

This study was supported by the Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE- HCPA) and by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (from whom Gabriela Cristofoli Barni was the recipient of fellowship).

Abbreviation index:

BMI – Body mass index

CF - Cystic fibrosis

CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

FEV₁ - forced expiratory volume in one second

FVC - forced vital capacity

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

SD - standard deviation

ABSTRACT

Background: Significant proportion of patients with cystic fibrosis (CF) is malnourished, despite treatment with high caloric diet and pancreatic enzyme replacement. **Objective:** The aim of this study is to determine the prevalence of malnutrition in patients attending an Adult CF program, and to investigate its associations with clinical characteristics. **Methods:** This was a cross-sectional study in patients with clinical stable CF (16 years and older) attending an Adult CF Program. The patients were submitted to clinical and nutritional assessments, pulmonary function tests, pancreatic function measurements, and asked to complete a questionnaire to assess their diet compliance. Patients were classified as having adequate nutrition, at nutritional risk or malnutrition. **Results:** The study included 73 patients with a mean age of 25.6 ± 7.3 years, with 40 (54.8%) females. The mean body mass index (BMI) was 21.0 ± 3.0 kg/m² and the mean forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) was $59.7 \pm 30.6\%$ of predicted. According to nutritional status, 32 (43.8%) patients were classified as having adequate nutrition, 23 (31.5%) at nutritional risk, and 18 (24.7%) as malnourished. We have identified some independent factors associated with the risk of malnutrition which are: Shwachman-Kulczycki clinical score, % predict FEV₁, and age. **Conclusion:** This study has demonstrated that malnutrition is common in adolescents and adults with CF, despite dietary treatment. Malnutrition has been showed to be associated with age, clinical score of CF severity, and functional severity of lung disease.

Keywords: cystic fibrosis, malnutrition, pancreatic insufficiency, lung function.

INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is the most common life-limiting autosomal recessive disease in Caucasians, which is caused by dysfunction of the protein Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator – CFTR. Mutations in CFTR are known to alter the airway and the intestinal microenvironment.(1,2) This protein is expressed as a chloride channel in the apical membrane of airway cells, intestine, liver and reproductive tissues, in pancreatic exocrine glands and sweat ducts, regulating and participating in electrolyte transport across their membranes. Thus, its absence or partial function is related to the pathophysiology of CF.(3,4)

The clinical manifestations of the disease result from an increased viscosity of secretions, which leads to the exocrine epithelial cells' ducts obstruction. The classic phenotype of the CF or mucoviscidosis is characterized by pulmonary infections, pancreatic insufficiency, malabsorption, liver disease, male infertility, and loss of electrolytes in sweat.(5)

In recent years, medical and technologic advances have increased average survival rates worldwide, primarily through early diagnosis, specialists input, better treatments, and organ transplantation. Nearly half of the CF population is age 18 or older.(5)

The disease's clinical course and patients' quality of life are directly affected by their nutritional status, and malnutrition is one of the most serious and difficult challenges in the CF treatment.(6) Malnutrition results from a discrepancy between energy and nutrients' requirements and intake, which can be caused by malabsorption.(7)

Malnutrition and lung disease are inextricably woven together in CF. Studies have shown that lung function's decline and malnutrition are related and dependent factors. The occurrence of malnutrition is associated with reduction of lung function and survival. Chronic pulmonary infection and lung function decrease result in increased calorie needs and reduced appetite, which worsen nutritional status.(8,9)

There is a growing body of literature looking at malnutrition and CF, however the studies remain mostly related to paediatric patients.(10,11)

The aim of this study is to determine the prevalence of malnutrition in patients attending an Adult CF program, and to investigate its associations with clinical characteristics.

MATERIAL AND METHODS

Study Design

This is a single centre, cross-sectional study of prospectively collected data, approved by the ethics and research committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). An informed consent form has been signed by all subjects ≥ 16 years of age and legal guardians of minor children who participated of the study.

Population

The study included patients aged 16 years and over with CF. The diagnosis should have been confirmed according to consensus criteria.(12) All patients should have been clinically stable, which was defined as being without current changes (in the last 30 days) in medication, and having been at least 30 days off their last intravenous or oral antibiotics due to pulmonary exacerbation. Patients were

excluded if they refused to participate, did not meet the study's criteria or were pregnant.

Clinical variables

The following variables' data were recorded: age, gender, ethnicity, presence of the F508del mutation (homozygous, heterozygous or other mutation), presence of diabetes mellitus, and liver scores(13) classified into normal (=3 points) or abnormal (>3 points).

Nutritional Evaluation

Nutritional status was assessed using BMI and BMI percentile. BMI was calculated from the ratio weight (kg)/height² (m²). Patients younger than 20 years of age had their BMI percentile calculated. The patients were classified according their nutritional status in 3 groups: adequate nutrition – BMI > 22 kg/m² for women and BMI > 23 kg/m² for men (patients 20 years or older) or BMI percentile > 25 (patients < 20 years old); at nutritional risk – BMI between 19 – 22 kg/m² for women and 19 - 23 kg/m² for men (patients 20 years or older) or BMI percentile between 10 – 25 (patients over 20 years); and malnutrition – BMI < 19 kg/m² (patients 20 years or older) or BMI percentile < 10 (patients < 20 years old).(6,14)

Bacteriological status

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

Clinical Score

The clinical score was performed by the physician of the CF team at the outpatient setting, using the Shwachman-Kulczycki scoring system.(15)

Pulmonary Function Tests

Pulmonary function tests were measured with a computerized spirometer (Jaeger – v 4.31; Wuerzburg; Germany). The forced vital capacity (FVC) in litres and in percentage of predicted, and the forced expiratory volume in one second (FEV₁) in litres and in percentage of predicted were measured three times, and the best trial reported. All parameters were expressed as percent predicted for age, stature, and gender.(16)

Assessment of pancreatic function

The fecal elastase-1 test was performed using the monoclonal enzyme linked immunosorbent assay. A stool sample of patients was collected and stored at a temperature of – 22°C until assay. The cut-off point of 200 µg/g was used to classify patients' exocrine pancreatic sufficiency status (≥ 200 µg/g – sufficiency; ≤ 200 µg/g – insufficiency). Patients with values greater than or equal to 100 µg/g and less than 200 µg/g were classified as having moderate exocrine pancreatic insufficiency. Patients with elastase-1 values lower than 100 µg/g were classified as having severe exocrine pancreatic insufficiency.(17)

Compliance with dietary treatment

Patients were asked to complete a questionnaire (adapted from other study)(18) with 3 questions about their pancreatic enzyme and multivitamin supplements, and hypercaloric diet compliance. Each question was requested to be answered by their weekly frequency of intake as the following: a) every day or almost

every day, b) about 3-5 days a week, c) less than 3 days a week or never, and d) no applicable.

Statistical analysis

All data were processed and analysed using the *Statistical Package for the Social Sciences Software*, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Quantitative results were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or as median and interquartile range, and qualitative outcomes as numbers of cases (% of all cases). Quantitative data with normal distribution were subjected to one-way analysis of variance with Tukey post-hoc test. Chi-square test was applied to all qualitative data, as well as the Yates correction or Fisher exact test, as required. Multivariate analyses were generated through logistic regression with method enter. On this basis, the odds ratio was the odds ratio for malnutrition. Selected variables with a P value < 0.10 were introduced in the binary logistic regression controlled by sex and age. ROC curves were then created for each predictor variable identified in the logistic regression analysis and used to calculate the sensitivity, specificity and predictive values of clinical variables on malnutrition. All statistical tests used were 2-tailed. The level of significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

In the period between May 2013 and May 2014, 104 patients were invited to participate in the study. Of these, 6 patients died before all the exams were completed, 1 moved to another country, 6 refused to participate, and 18 patients did not perform the fecal elastase-1 test; completing the study with 73 patients. The result of the fecal elastase-1 test was inconclusive for 7 patients (n=66), despite being run twice. The mean subjects' age was 25.6 ± 7.3 years, 40 (54.8%) of whom

were females and 33 (45.2%) males. All subjects were white. The mean BMI was 21.0 ± 3.0 kg/m² and the mean FEV₁ was $59.7 \pm 30.6\%$ of predicted. According to nutritional status, 32 (43.8%) patients were classified as adequate, 23 (31.5%) at nutritional risk, and 18 (24.7%) as malnourished (Table 1).

Table 2 presents a comparison of clinical characteristics of the groups classified according to nutritional status. There was no significant difference among the groups for gender ($p=0.254$), age ($p=0.454$), presence of mutation F508del ($p=0.326$), and liver score ($p=0.806$). The proportion of diabetes mellitus was higher in the group at nutritional risk (7 patients, 30.4%) than in the adequate nutrition (1 patient, 3.1%) and malnourished groups (2 patients, 11.1%, $p=0.014$). Shwachman-Kulczycki clinical score was significantly lower in the nutritional risk (70.6 ± 10.0 points) and malnourished groups (53.9 ± 17.0 points), comparing with the adequate nutrition group (79.5 ± 12.0 points, $p < 0.001$). Percent of predicted FVC and FEV₁% were significantly lower in the malnourished group ($46.7 \pm 23.0\%$ and $35.0 \pm 18.1\%$, respectively) when compared with the adequate nutrition group ($83.9 \pm 32.3\%$ and $74.2 \pm 30.8\%$, respectively) and the at nutritional risk group ($73.1 \pm 25.5\%$ and $58.9 \pm 25.9\%$; $p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). The group of patients at nutritional risk showed values of fecal elastase-1 (70.8 ± 35.4 µg/g) significantly lower than the adequate nutrition group (96.5 ± 32.8 µg/g) and malnourished group (119.2 ± 36.8 µg/g, $p < 0.001$). Fifty-six patients were on pancreatic enzyme replacement, and the amount of enzyme/kg/meal for malnourished group (1423.9 ± 404.3) was significantly higher comparing with the adequate nutrition group (725.0 ± 476.4 , $p < 0.001$) and the at nutritional risk group (830.0 ± 457.0 , $p = 0.001$).

Table 3 shows self-reported compliance to the high calorie diet, use of pancreatic enzyme, and ADEK vitamin supplementation intake according to the

nutritional classification. There was no significant difference among groups for self-reported compliance to the high calorie diet ($p=0.488$), use of pancreatic enzyme ($p=0.334$), and vitamin supplementation intake ($p=0.816$).

Logistic regression analysis identified three independent factors associated with malnutrition as the following: age (OR=0.78, $p=0.013$), Shwachman-Kulczycki clinical score (OR=0.90, $p=0.015$), and FEV₁ (OR=0.95, $P=0.046$) showed in Table 4.

The area under the curve for clinical score values was 0.85. The sensitivity of the clinical score cut-off of ≤ 65 points as a prediction of malnutrition was 78.8%, while its specificity was 67.3%, its positive predictive value was 43.8%, and its negative predictive value was 90.2%.

The area under the curve for % predicted FEV₁ was 0.83. The sensitivity of a cut-off point of $\leq 40\%$ for the prediction of malnutrition was 67.7%, while its specificity was 81.8%, its positive predictive value was 54.5%, and its negative predictive values was 88.2%.

The area under the curve for the age was 0.57. The sensitivity of a cut-off point of ≤ 22 years old for the prediction of malnutrition was 50.0%, while its specificity was 58.2%, its positive predictive values was 28.1%, and its negative predictive values was 78.1%.

DISCUSSION

Found that half of the patients presented adequate nutrition, and one-fourth of the patients were malnourished. We have identified some independent factors associated with risk of malnutrition as the following: S-K clinical score, % predict FEV₁, and age.

Discussion of nutritional status is challenging as authors use different parameters to assess it. Moreover, the definition of malnutrition varies in the literature.(7,14,19,20) The percentage of CF patients with malnutrition in the present study (24.7%) is similar to findings reported by other authors. A study from Greece showed that 23% of 68 CF patients were malnourished. However, this study involved children and adolescents.(21) In contrast, a study undertaken in an adult tertiary CF centre in France showed that 49.7% of patients suffered from malnutrition.(22) These remarkable discrepancies in prevalence of malnutrition can be attributed to differences in indicators of malnutrition and cut-off values.

The association between nutritional status and lung function has long been recognized. Numerous studies have noted the negative effect of malnutrition on respiratory function and prognosis.(23,24) Results of the present analysis corroborate that nutrition and lung function are co-dependent variables in CF patients, where poor lung function was predictive of malnutrition. In a recent study, Hulzebos *et al.*(25) has showed that the use of BMI combined with FEV₁ could accurately predict mortality in CF patients.

Exocrine pancreatic insufficiency has been studied as being a prognostic factor for malnutrition. Couper *et al.*(26) showed in a longitudinal study that pancreatic-sufficient patients became pancreatic insufficient at an older age. In the current study, the fecal elastase test was used to quantify the severity of pancreatic insufficiency and to predict malnutrition. All patients had levels of fecal elastase < 200 µg/g. Surprisingly, levels of fecal elastase were higher in the malnutrition group, lower in the group at nutritional risk, and intermediate in the adequate nutritional group. One possible explanation for this finding is that the differences of mean levels

of fecal elastase among the nutritional group classification, although statistical significant, were of low magnitude and don't impact in nutritional outcome.

Another finding of this study is that the malnourished patients were treated with significant higher average enzyme dosing than the other groups. These data contrast with the recent retrospective analysis of Haupt *et al.*(27), which has suggested that pancreatic enzyme dose is associated with better nutritional status. However, this study was done in children. The average enzyme dosing for our patients was in agreement with the guideline recommendations(7): no greater than 2500 lipase units/kg/meal.

The clinical Shwachman-Kulczycki scoring system(15) is a general score of clinical severity with 4 domains as: general activity, physical examination, nutrition, and chest radiograph findings. Each domain is scored out of 25 points, and the domain scores are added to give the total score (out of 100). Higher score reflects better clinical status. In the current study, lower clinical score was predictive of malnutrition.

Longitudinal studies have demonstrated that malnutrition may be expected to increase with aging.(28,29) However, interestingly, we have observed that being young was a predictive of malnutrition only in the multivariable analysis. Nevertheless, it is likely that age and preservation of the nutritional status are related to a milder disease, as well as the later the disease develops the better nutritional status of the patient. One hypothesis for this finding can be the survival bias in this CF population. Patients with lung function and malnutrition did not reach the age range under consideration in this study.

In our study, the self-reported compliance to the high calorie diet, use of

pancreatic enzyme, and vitamin supplementation intake were high, and not associated with nutrition status. In a previous study(30), 65.8% of the patients self-reported good compliance to high caloric diet, 96.3% to the use of pancreatic enzyme, and 79.4% to the use of vitamins ADEK. Arias Llorente *et al.*(31) have suggested that patients would have better compliance with their treatments if they believed these were more beneficial and improved their quality of life. Moreover, previous studies have demonstrated that patients who understand the importance of following medical instructions and trust their physician are probably more compliant. The fact that treatment adherence tends to diminish with age has also been mentioned in previous studies.(18,32)

The present study has had some potential limitations. It is a cross-sectional study, and therefore it is not possible to establish the temporal sequence among the factors studied and malnutrition. Our patient sampling was also small.

In conclusion, this study has demonstrated that malnutrition remains a common complication of adolescents and adults with CF, despite dietary advice. Malnutrition was associated with age, clinical score severity, and functional severity of lung disease.

REFERENCES

1. Madan JC, Koestler DC, Stanton BA, Davidson L, Moulton LA, Housman ML, et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *MBio*. 2012 Aug;3(4):e00251-12.
2. Davies JC, Alton EFWF, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007 Dec 15;335(7632):1255-9.
3. Cohen-Cymerknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 1;183(11):1463-71.
4. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):279-88.
5. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA*. 2007 Oct;298(15):1787-93.
6. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2007 Jun;28(2):319-30.
7. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008 May;108(5):832-9.
8. Peterson ML, Jacobs DR Jr, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2003 Sep;112(3 Pt 1):588-92.
9. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003 Jun;142(6):624-30.
10. Ranganathan SC, Parsons F, Gangell C, Brennan S, Stick SM, Sly PD, et al. Evolution of pulmonary inflammation and nutritional status in infants and young children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011 May;66(5):408-13.
11. Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. *Front Pediatr*. 2014 Apr 15;2:33.
12. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):589-95.

13. Williams SGJ, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol.* 1995 May;22(5):513-21.
14. Borowitz D, Baker RD, Stallings V, Bachrach LK, Beall RJ, Ph D, et al. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Sep;35(3):246-59.
15. Shwachman H, Kulczycki L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child.* 1958 Jul;96(1):6-15.
16. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Bras Pneumol.* 1992;18:10-22.
17. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* 1996 Oct;39(4):58-6.
18. Conway SP, Pond MN, Hamnett T, Watson A. Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1996 Jan;51(1):29-33.
19. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002 Jun;1(2):51-75.
20. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest.* 2004 Jan;125(1 Suppl):1S-39S.
21. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatr Int.* 2014 Feb;56(1):89-94.
22. Dray X, Kanaan R, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, et al. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Jan;59(1):152-4.
23. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(6):583-91.
24. 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 Sep;137(3):374-80.

25. Hulzebos EHJ, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JWR, Arets HGM, van der Ent CK, et al. Prediction of Mortality in Adolescents with Cystic Fibrosis. *Med Sci Sports Exerc.* 2014 Nov;46(11):2047-52.
26. Couper RT, Corey M, Moore DJ, Fisher LJ, Forstner GG, Durie PR. Decline of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency. *Pediatr Res.* 1992 Aug;32(2):179-82.
27. Haupt ME, Kwasny MJ, Schechter MS, McColley SA. Pancreatic enzyme replacement therapy dosing and nutritional outcomes in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):1110-5.e1.
28. 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 Jul;57(7):596-601.
29. Nir M, Lanng S, Johansen HK, Koch C. Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. *Thorax.* 1996 Oct;51(10):1023-7.
30. Dalcin PT, Rampon G, Pasin LR, Ramon GM, Abrahão CL, Oliveira VZ. [Adherence to treatment in patients with cystic fibrosis]. *J Bras Pneumol.* 2007 Nov-Dec;33(6):663-70.
31. Arias Llorente RP, Bousoño García C, Díaz Martín JJ. Treatment compliance in children and adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008 Sep;7(5):359-67.
32. Abbott J, Dodd M, Gee L, Webb K. Ways of coping with cystic fibrosis: implications for treatment adherence. *Disabil Rehabil.* 2001 May;23(8):315-24.

Table 1- Clinical characteristics.

Variable	n=73
Gender, n (%)	
Male	33 (45.2)
Female	40 (54.8)
Age (years), mean±SD	25.6±7.3
BMI (kg/m ²), mean±SD	21.0±3.0
Nutritional classification, n (%)	
Adequate nutrition	32 (43.8)
Nutritional risk	23 (31.5)
Malnutrition	18 (24.7)
CFRD, n (%)	10 (13.7)
Mutation, n (%)	
Homozygous for del508F	13 (17.8)
Heterozygous for del508F	33 (45.2)
Other / unidentified mutations	27 (37.0)
Age at diagnosis, median (IR)	8 (16)
S-K clinical score, mean±SD	70.41±16.4
Lung function, mean±SD	
FVC (L)	3.0±1.24
FVC % predicted	71.3±31.5
FEV ₁ (L)	2.1±1.1
FEV ₁ %predicted	59.7±30.6
Fecal elastase-1 test, mean±SD	92.3±36.8
Bacterial colonization, n (%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	48 (65.8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	50 (68.5)
MRSA	8 (11.0)
<i>Burkholderia cepacia</i>	15 (20.5)

n-number of cases, SD-standard deviation, IR-interquartile range, BMI- body mass index, S-K-Schwachman-Kulczycki score, CFRD-cystic fibrosis related diabetes, FVC-forced vital capacity, FEV₁-forced expiratory volume in the first second, MRSA-meticillin resistant *Staphylococcus aureus*.

Table 2 - Comparison of clinical characteristics between groups according to nutritional status.

Variable	Adequate Nutrition n=32	Nutritional Risk n=23	Malnutrition n=18	p
Gender, n (%)				
Male	11(34.4)	12 (52.2)	10 (55.6)	0.254
Female	21 (65.6)	11 (47.8)	8 (44.4)	
Age (years), mean±SD	25.8±8.8	26.7±6.2	23.8±5.5	0.454
Age at diagnosis, median (IR)	12.0 (18.0)	4.0 (8.0)	9.5 (18.0)	0.043
S-K clinical score, mean±SD	79.5±12.1 ^a	70.6±10 ^b	53.9±17 ^c	<0.001
Mutation, n (%)				
Homozygous for del508F	5 (15.6)	3 (13.0)	5 (27.8)	
Heterozygous for del508F	13 (40.6)	10 (43.5)	10 (55.6)	0.326
Other / unidentified mutations	14 (43.8)	10 (43.5)	3 (16.7)	
Liver score, n (%)				
=3 points	24 (75.0)	17 (73.9)	12 (66.7)	0.806
>3 points	8 (25.0)	6 (26.1)	6 (33.3)	
CFRD, n (%)	1 (3.1)	7 (30.4)	2 (11.1)	0.014
Lung function, mean±SD				
FVC (L)	3.4±1.2 ^a	3.0±1.1 ^{ab}	2.2±1.1 ^b	0.002
FVC % predicted	83.9±32.3 ^a	73.1±25.5 ^a	46.7±23.0 ^b	< 0.001
FEV ₁ (L)	2.5±1.0 ^a	2.1±1.0 ^a	1.3±0.7 ^b	<0.001
FEV ₁ %predicted	74.2±30.8 ^a	58.9±25.9 ^a	35.0±18.1 ^b	< 0.001
Fecal elastase-1 test classification*				
Moderate pancreatic insufficiency (100-200 µg/g)	17 (56.7)	6 (28.6) **	13 (86.7) **	0.002
Severe pancreatic insufficiency (<100 µg/g)	13 (43.3)	15 (71.4) **	2 (13.3) **	
Fecal elastase-1 test, mean±SD	94.0±32.6 ^a	70.8±35.4 ^b	119.2±28.9 ^c	< 0.001
Bacterial colonization, n (%)				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 (62.5)	16 (69.6)	12 (66.7)	0.858
<i>Staphylococcus aureus</i>	22 (68.8)	14 (60.9)	14 (77.8)	0.512
MRSA	1 (3.1)	4 (17.4)	3 (16.7)	0.166
<i>Burkholderia cepacia</i>	6 (18.8)	6 (26.1)	3 (16.7)	0.718
Amount of enzyme units of lipase/kg/meal	725.0±476.4 ^a	830.2±456.9 ^a	1423.9±404.3 ^b	<0.001

n-number of cases, SD-standard deviation, IR-interquartile range, S-K-Schwachman-Kulczycki score, CFRD-cystic fibrosis related diabetes, FVC-forced vital capacity, FEV₁-forced expiratory volume in the first second, MRSA-meticillin resistant *Staphylococcus aureus*, BMI- body mass index.

*n=66

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

Table 3 – Self-reported adherence to the high calorie diet, use of pancreatic enzyme and ADEK vitamin supplementation, according to the nutritional classification.

Variable	Adequate Nutrition	Nutritional Risk	Malnutrition	p
Adherence to high calorie diet, n(%)				
High	25 (78.1)	15 (65.2)	10 (55.6)	0.49
Moderate	4 (12.5)	6 (26.1)	5 (27.8)	
Low	3 (9.4)	2 (8.7)	3 (16.7)	
Adherence to pancreatic enzyme replacement, n(%)*				
High	15 (93.8)	20 (87.0)	15 (88.2)	0.33
Moderate	0 (0)	3 (13.0)	2 (11.8)	
Low	1 (6.3)	0 (0)	0 (0)	
Adherence to vitamin supplementation, n(%)**				
High	17 (89.5)	20 (87.0)	16 (94.1)	0.816
Moderate	1 (5.3)	1 (4.3)	1 (5.9)	
Low	1 (5.3)	2 (8.7)	0 (0)	

*n=56: 17 patients with no indication of pancreatic enzyme replacement

**n=59: 14 patients with no indication of vitamin supplementation

Table 4 – Logistic Regression for malnutrition (method enter).

<i>Variable</i>	<i>Beta</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI for OR</i>
Sex (male)	-0.41	0.961	0.96	0.19-4.95
Age	-0.24	0.013	0.78	0.65-0.95
S-K clinical score	-0.11	0.015	0.90	0.82-0.98
FEV ₁	-0.05	0.046	0.95	0.90-0.99
Constant	14.65	0.002	2312450.04	-

OR = odds ratio, CI = confidence interval, S-K clinical score= Schwachman-Kulczycki clinical score

7 CONCLUSÕES

Este estudo transversal avaliou o estado nutricional em pacientes com FC atendidos em um centro de referência para adolescentes adultos com a doença, buscando identificar os fatores associados à desnutrição.

Foram incluídos 73 pacientes no estudo, dos quais 43,8% foram classificados como eutróficos, 31,5% como em risco nutricional e 24,7% como desnutridos.

Os fatores que se associaram de forma independente com a desnutrição no modelo multivariado foram idade (idade menor se associou com risco de desnutrição), escore cínico de Shwachman-Kulczycki (quanto pior o escore clínico, maior o risco de desnutrição) e gravidade funcional da doença pulmonar (quanto menor o VEF1, maior o risco de desnutrição).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Este estudo mostrou que, a despeito da abordagem nutricional intensiva, a desnutrição ainda é importante complicação em pacientes adolescentes e adultos com FC.

A identificação dos fatores relacionados à desnutrição nesse grupo de pacientes é essencial para planejar futuras intervenções terapêuticas.

Embora tenha-se demonstrado no presente estudo que a idade, o escore clínico da doença e o VEF₁ foram variáveis preditoras para desnutrição, ressaltam-se limitações da pesquisa atual, como o fato de o estudo ter sido realizado em um centro único, teve tamanho amostral reduzido; além disso, o delineamento transversal não permite que se estabeleça a sequência temporal entre os fatores identificados e a desnutrição.

Assim, idealmente, essa amostra de pacientes deveria ser aumentada e acompanhada em uma coorte prospectiva. Por outra perspectiva, estudos incluindo coorte de pacientes com FC a partir da idade pediátrica até chegar a vida adulta acrescentaria informações fundamentais para o manejo da desnutrição, evitando o viés de sobrevivência, possivelmente envolvido nesse estudo.

Outros aspectos a serem considerados para futura pesquisa são a inclusão de outras mutações além da F508del estudada no presente estudo, bem como a análise de possíveis fatores modificadores da expressão da doença.

Deve-se considerar, também, que mediadores inflamatórios e outros produtos decorrentes do processo inflamatório pulmonar e sistêmico podem interferir no

estado nutricional e precisam ser melhor caracterizados, em estudos futuros, nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Kremer TM, Zwerdling RG, Michelson PH, O'Sullivan P. Intensive care management of the patient with cystic fibrosis. *J Intensive Care Med.* 2008 May-Jun;23(3):159-77.
2. Davies JC, Alton EFWF, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007 Dec 15;335(7632):1255-9.
3. O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A; ISPAD Clinical Practice Consensus. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2008 Jul 28;9(4 Pt 1):338-44.
4. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J).* 2002 Nov-Dez;78 Supl 2:171-86.
5. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Mar 1;173(5):475-82.
6. Gozdzik J, Cofta S, Piorunek T, Batura-Gabryel H, Kosicki J. Relationship between nutritional status and pulmonary function in adult cystic fibrosis patients. *J Physiol Pharmacol.* 2008 Dec;59 Suppl 6:253-60.
7. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA.* 2007 Oct;298(15):1787-93.
8. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest.* 2004 Jan;125(1 Suppl):1S-39S.
9. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006 May;5(2):71-6.
10. Milla CE. Nutrition and lung disease in cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007 Jun;28(2):319-30.
11. Morton AM. Symposium 6: Young people, artificial nutrition and transitional care. The nutritional challenges of the young adult with cystic fibrosis: transition. *Proc Nutr Soc.* 2009 Nov;68(4):430-40.

12. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008 May;108(5):832-9.
13. White H, Pollard K, Etherington C, Clifton I, Morton a M, Owen D, et al. Nutritional decline in cystic fibrosis related diabetes: the effect of intensive nutritional intervention. *J Cyst Fibros.* *J Cyst Fibros.* 2009 May;8(3):179-85.
14. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med.* 2007 Jun;28(2):279-88.
15. Spicuzza L, Sciuto C, Vitaliti G, Di Dio G, Leonardi S, La Rosa M. Emerging pathogens in cystic fibrosis: ten years of follow-up in a cohort of patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Feb;28(2):191–5.
16. Gordon CM, Anderson EJ, Herlyn K, Hubbard JL, Pizzo A, Gelbard R, et al. Nutrient status of adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc.* 2007 Dec;107(12):2114-9.
17. Madan J, Koestler D, Stanton B, Davidson L, Moulton L, Housman ML, et al. Serial Analysis of the Gut and Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis in Infancy : Interaction between Intestinal and Respiratory. *MBio.* 2012 Aug 21;3(4). pii: e00251-12.
18. Cohen-Cymerknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jun 1;183(11):1463-71.
19. 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 Genet.* 1993 Jul 1;46(6):665-9.
20. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report, 2011. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2012.

21. Dalcin PTR, Silva FAA. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008 Feb;34(2):107-17.
22. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959 Mar;23(3):545-9.
23. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):S4-S14.
24. Procianoy EFA. Diferença de potencial nasal: um novo teste para diagnóstico de fibrose cística nasal. *Rev HCPA*. 2011;31(2):125-30.
25. Saraiva-Pereira ML, Fitarelli-Kiehl M, Sanseverino MTV. A Genética na Fibrose Cística. *Rev HCPA*. 2011;31(2):160-7.
26. Southern KW. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. *Respiration*. 2007 Jan;74(3):241-51.
27. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003 May;361(9370):1671-6.
28. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2013 Apr;97(4):872-7.
29. Navarro M. H, Kolbach R. M, Repetto L. G, Guiraldes C. E, Harris D. P, Foradori C. A, et al. Correlación genotipo-fenotipo de un grupo de pacientes con fibrosis quística. *Rev Méd Chile*. 2002 Mayo;130(5):475-81.
30. Preumont V, Hermans MP, Lebecque P, Buyschaert M. Glucose homeostasis and genotype-phenotype interplay in cystic fibrosis patients with CFTR gene deltaF508 mutation. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1187-92.

31. Rosa FR, Dias FG, Nobre LN, Morais HA. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. *Rev Nutr.* 2008 Nov-Dez;21(6):725-37.
32. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Oct;168(8):918–51.
33. Haack A, Aragão GG, Novaes MRCG. Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases. *World J Gastroenterol.* 2013 Dec 14;19(46):8552-61.
34. Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Galvez R, Boas SR, Blake K V, Nasr SZ, et al. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Cyst Fibros.* 2009 Dec;8(6):405-17.
35. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon® 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009 Dec;8(6):370–7.
36. Tardelli ACS, Camargos PAM, Penna FJ, Sarkis PFB, Guimarães E V. Comparison of diagnostic methods for pancreatic insufficiency in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Feb;56(2):178-81.
37. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2002 Dec;1(4):265-8.
38. Taylor CJ, Aswani N. The pancreas in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2002 Mar;3(1):77-81.
39. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010 Dec;33(12):2697-708.

40. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis–related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1626-31.
41. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004 Dec;3(4):209-22.
42. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2010 Jan;86(1):1-7.
43. Chen H, Ruan YC, Xu WM, Chen J, Chan HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Hum Reprod Update*. 2012 Nov-Dec;18(6):703-13.
44. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function - Clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(3):425-39.
45. Wali PD, Loveridge-Lenza B, He Z, Horvath K. Comparison of Fecal Elastase-1 and Pancreatic Function Testing in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb;54(2):277–80.
46. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004 Sep;145(3):322-6.
47. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996 Oct;39(4):58-6.
48. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr*. 2000 Dec;19(6):387-94.
49. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002 Jun;1(2):51-75.

50. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(3):531-46.
51. Cystic Fibrosis Foundation. National Cystic Fibrosis Patient Registry Annual Data Report, 2004. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2005.
52. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998 Apr;132(4):589-95.
53. Borowitz D, Baker RD, Stallings V, Bachrach LK, Beall RJ, Ph D, et al. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Sep;35(3):246-59.
54. Shwachman H, Kulczychi L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child.* 1958 Jul;96(1):6-15.
55. Pereira C. Espirometria. *J Pneumol.* 2002;28(Supl 3):S1-82.
56. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am Rev Respir Dis.* 1976 May;113(5):587-600.
57. Conway SP, Pond MN, Hamnett T, Watson A. Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1996 Jan;51(1):29-33.
58. Williams SGJ, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol.* 1995 May;22(5):513-21.
59. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Mar;48(3):306-10.

60. Gonzales ACS. Avaliação da insuficiência pancreática pelo teste elastase-1 fecal em pacientes pediátricos com fibrose cística portadores da mutação $\Delta F508$ [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal Rio Grande do Sul; 2010.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(maiores de 18 anos)

A pesquisa intitulada “**Fatores Associados com a Desnutrição em Pacientes Adultos com Fibrose Cística**” será realizada no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e tem como objetivo verificar os fatores associados à desnutrição em pacientes das Equipes de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística.

Todos os participantes do estudo passarão pelos mesmos procedimentos, não havendo diferenciação entre os pacientes. Os procedimentos do estudo são verificação do peso e da altura. Será aplicado, também, um questionário para coletar algumas informações clínicas gerais, como nome, idade, sexo, etnia, estado civil, ocupação, renda familiar e idade do diagnóstico da doença.

Além disso, neste estudo, será realizado um teste (elastase-1 fecal), já aplicado em outros hospitais, que avalia a função do pâncreas através de uma substância presente nas fezes. Será necessária a coleta de fezes para a pesquisa.

Outros dados já realizados regularmente pelo paciente em sua rotina no hospital também serão considerados para este estudo e serão coletados do prontuário, como a verificação da função do pulmão (espirometria), aspectos nutricionais, coleta do escarro, teste de caminhada, avaliação do envolvimento hepático pela FC e teste de tolerância oral à glicose.

O principal benefício dessa pesquisa é identificar os fatores relacionados à desnutrição, pois, apesar do tratamento em equipe multidisciplinar, com reposição de enzimas pancreáticas, recomendação nutricional e suplementação dietética, uma proporção significativa dos pacientes adultos apresenta prejuízo no estado nutricional. Com isso, a identificação dos fatores relacionados à desnutrição nesse grupo de pacientes seria muito importante para planejar futuras intervenções terapêuticas.

A recusa em particular do estudo não trará prejuízo no acompanhamento pela instituição. O paciente ficará livre para desistir de seu consentimento, pois a pesquisa só será realizada perante concordância; assim, é possível deixar de

participar das atividades propostas em qualquer momento do estudo, tendo sua dignidade respeitada. Se isso ocorrer, o paciente continua com sua rotina normal no ambulatório.

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

O paciente assume o compromisso de fornecer informações verdadeiras e atualizadas, autoriza a realização dos procedimentos necessários para a pesquisa (verificação do peso e da altura, questionário e teste de Elastase-1 fecal) e fica ciente de que a pesquisa poderá trazer algum desconforto, como a coleta das fezes. Além disso, informa-se que não haverá envolvimento com os custos necessários para a participação da pesquisa.

Pelo presente termo de consentimento, declaro ter sido informado, de forma clara e detalhada, sobre os objetivos e a justificativa dos procedimentos, riscos ou eventual desconforto e benefícios do presente Projeto de Pesquisa, todos citados anteriormente. Assim, concordo em participar do projeto.

Nome do participante:

Assinatura

Nome do pesquisador:

Assinatura

Esse documento foi analisado e revisado pelo Comitê de Ética da instituição que deu origem a essa pesquisa. Qualquer dúvida, pode-se entrar em contato pelo fone (51) 3359-8304.

Pesquisador responsável:

Professor Paulo de Tarso Roth Dalcin

Fone: (51) 3359-8241 ou (51) 9964-6612

Porto Alegre, ____ de _____ 2013.

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(menores de 18 anos)

A pesquisa intitulada “**Fatores Associados com a Desnutrição em Pacientes Adultos com Fibrose Cística**” será realizada no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e tem como objetivo verificar os fatores associados à desnutrição em pacientes das Equipes de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística.

Todos os participantes do estudo passarão pelos mesmos procedimentos, não havendo diferenciação entre os pacientes. Os procedimentos do estudo são verificação do peso e da altura. Será aplicado, também, um questionário para coletar algumas informações clínicas gerais como nome, idade, sexo, etnia, estado civil, ocupação, renda familiar e idade do diagnóstico da doença.

Além disso, neste estudo, será realizado um teste (elastase-1 fecal), já aplicado em outros hospitais, que avalia a função do pâncreas através de uma substância presente nas fezes. Será necessária a coleta de fezes para a pesquisa.

Outros dados são realizados regularmente pelo paciente em sua rotina no hospital também serão considerados para este estudo e serão coletados do prontuário, como a verificação da função do pulmão (espirometria), aspectos nutricionais, coleta do escarro, teste de caminhada, avaliação do envolvimento hepático pela FC e teste de tolerância oral à glicose.

O principal benefício dessa pesquisa é identificar os fatores relacionados com a desnutrição, pois, apesar do tratamento em equipe multidisciplinar, com reposição de enzimas pancreáticas, recomendação nutricional e suplementação dietética, uma proporção significativa dos pacientes adultos apresenta prejuízo no estado nutricional. Com isso, a identificação dos fatores relacionados à desnutrição nesse grupo de pacientes seria muito importante para planejar futuras intervenções terapêuticas.

A recusa em particular do estudo não trará prejuízo no acompanhamento de seu filho pela instituição. O paciente ficará livre para desistir de seu consentimento,

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

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

O paciente assume o compromisso de fornecer informações verdadeiras e atualizadas, autoriza a realização dos procedimentos necessários para a pesquisa (verificação do peso e da altura, questionário e teste de elastase-1 fecal) e fica ciente de que a pesquisa poderá trazer algum desconforto, como a coleta das fezes. Além disso, informa-se que não haverá envolvimento com os custos necessários para a participação da pesquisa.

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

Nome do participante:

Assinatura

Nome do responsável:

Assinatura

Nome do pesquisador:

Assinatura

Esse documento foi analisado e revisado pelo Comitê de Ética da instituição que deu origem a essa pesquisa. Qualquer dúvida, pode-se entrar em contato pelo fone (51) 3359-8304.

Pesquisador responsável:

Professor Paulo de Tarso Roth Dalcin

Fone: (51) 3359-8241 ou (51) 9964-6612

Porto Alegre, ____ de _____ 2013.

APÊNDICE C - Ficha de Coleta de Dados

1. Número do caso: _____

2. Data da avaliação: __/__/__

3. Sexo: (1) masculino (2) feminino

4. Data de nascimento: _____

5. Idade: _____ anos

6. Etnia: (1) caucasóide (2) não caucasóide

7. Estado civil: (1) solteiro (2) casado (3) separado ou divorciado

8. Estudante: (1) sim (2) não

9. Trabalha: (1) sim, em turno integral (2) sim, em meio turno (3) não

10. Renda familiar:

(1) até 1 salário mínimo

(2) mais de 1 a 3 salários mínimos

(3) mais de 3 a 5 salários mínimos

(4) mais de 5 a 10 salários mínimos

(5) mais de 10 salários mínimos

11. Idade do diagnóstico de fibrose cística: _____ anos

12. Mutação:

() Homozigoto p/ F508del () Heterozigoto p/ F508del () Ausência de F508del

13. Presença de bactérias no escarro:

() MRSA () *S. Aureus* () *P. Aeruginosa* () *B. Cepacia*

14. Avaliação nutricional:

Peso: _____ kg

Altura: _____ m

Índice de massa corporal (IMC): _____ kg/m²

(1) Eutróficos (2) Risco nutricional (3) Desnutridos

15. Escore de Shwachman:

- a) Atividade geral: _____
- b) Exame físico: _____
- c) Nutrição: _____
- d) Exame radiológico do tórax: _____
- e) Escore total: _____

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

- a. CVF: _____ litros
- b. CVF: _____ % do previsto
- c. VEF₁: _____ litros
- d. VEF₁: _____ % do previsto

17. a) Glicemia de jejum

 > 126mg%: Diabete melito < 126mg%

b) Teste de tolerância oral à glicose

 TOTG < 100mg% – normal TOTG entre 140 – 200mg% – intolerância à glicose TOTG > 200mg% – diabete melito

18. Teste de elastase-1 fecal

 ≥ 200µg/g: Suficiente pancreático exócrino

- () $100\mu\text{g/g} \geq e < 200\mu\text{g/g}$: insuficiência pancreática moderada
- () $< 100\mu\text{g/g}$: insuficiência pancreática grave

ANEXO A - Avaliação da Adesão

As questões a seguir referem-se à frequência com que o paciente avaliado pela equipe multidisciplinar parece realizar o tratamento preconizado para fibrose cística. Gostaríamos que vocês lessem com atenção cada uma destas questões e assinalassem a opção que melhor corresponde à frequência de realização do tratamento. Caso a equipe não tenha indicado o tratamento em questão, assinale a opção “d”.

- 1) Quanto à utilização da **dieta hipercalórica**, sua avaliação indica que:
 - a) O paciente segue a dieta em todos os dias ou em quase todos os dias da semana.
 - b) O paciente segue a dieta em aproximadamente 3 a 5 dias por semana.
 - c) O paciente segue a dieta em menos de 3 dias por semana ou não segue a dieta.

- 2) Quanto à utilização das **enzimas pancreáticas**, a sua avaliação indica que:
 - a) O paciente toma as enzimas pancreáticas em todas ou em quase todas as refeições e os lanches.
 - b) O paciente toma as enzimas pancreáticas em aproximadamente 2 a 3 refeições e lanches.
 - c) O paciente toma as enzimas pancreáticas em menos de 2 refeições e lanches ou nunca toma as enzimas pancreáticas.
 - d) O paciente não tem indicação de usar enzimas pancreáticas.

- 3) Quanto à utilização das **vitaminas ADEKs**, sua avaliação indica que:
 - a) O paciente toma ADEKs em todos os dias ou em quase todos os dias da semana.
 - b) O paciente toma ADEKs em aproximadamente 3 a 5 dias por semana.

- c) O paciente toma ADEKs em menos de 3 dias por semana ou nunca toma ADEKs.
- d) O paciente não tem indicação de usar ADEKs.

ANEXO B – Escore clínico de Shwachman-Kulczycki

Graduação	Pontos	Atividade Geral	Exame Físico	Nutrição	Achados Radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra – joga bola, vai à escola regularmente.	Normal – não tosse; frequência cardíaca e frequência respiratória normais; pulmões limpos; boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25; fezes bem formadas; boa musculatura.	Campos pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Irritabilidade e cansaço no fim do dia; boa frequência na escola.	Frequência cardíaca e frequência respiratória normais em repouso; tosse rara; pulmões limpos; mínimo enfisema.	Peso e altura entre o percentil 15 e 25; fezes discretamente alteradas.	Mínima acentuação da trama broncovascular; discreto enfisema.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia; cansaço fácil após exercícios; diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional (pela manhã); frequência respiratória levemente aumentada; médio enfisema; discreto baqueteamento digital.	Peso e altura acima do terceiro percentil; fezes anormais, pouco formadas; distensão abdominal; hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade; aumento da trama broncovascular.
Moderado (41-55)	10	Dispneia às pequenas caminhadas; repouso em grande parte do tempo.	Tosse frequente, produtiva, retração torácica; enfisema moderado, pode ter deformidade do tórax; baqueteamento 2/3+.	Peso e altura abaixo do terceiro percentil; fezes anormais; grande redução da massa muscular.	Moderado enfisema; áreas de atelectasia, e infecção discreta, bronquiectasias.
Grave (40 ou menos)	5	Ortopneia; confinado ao leito.	Tosse intensa; períodos de taquipneia e taquicardia; extensas alterações pulmonares; pode apresentar sinais de falência cardíaca direita; baqueteamento digital 3/4 +	Desnutrição intensa; distensão abdominal; prolapso retal.	Extensas alterações pulmonares com fenômenos obstrutivos, infecção, atelectasia, bronquiectasias.

Fonte: Shwachman e Kulczycki (54)