

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

Dissertação de Mestrado Acadêmico

**O IMPACTO DA EXACERBAÇÃO PULMONAR INFECCIOSA GRAVE SOBRE A  
MASSA LIVRE DE GORDURA EM ADULTOS INTERNADOS COM FIBROSE  
CÍSTICA**

Michelle Nunes Silveira

**PORTO ALEGRE,  
2021**

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

**O IMPACTO DA EXACERBAÇÃO PULMONAR INFECCIOSA GRAVE SOBRE A  
MASSA LIVRE DE GORDURA EM ADULTOS INTERNADOS COM FIBROSE  
CÍSTICA**

Michelle Nunes Silveira

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.

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin  
Coorientadora: Dr<sup>a</sup>. Bruna Ziegler

**PORTO ALEGRE,**

**2021**

#### CIP - Catalogação na Publicação

Nunes Silveira, Michelle  
O IMPACTO DA EXACERBAÇÃO PULMONAR INFECCIOSA GRAVE  
SOBRE A MASSA LIVRE DE GORDURA EM ADULTOS INTERNADOS  
COM FIBROSE CÍSTICA / Michelle Nunes Silveira. --  
2021.

98 f.

Orientador: Paulo de Tarso Roth Dalcin.

Coorientadora: Bruna Ziegler.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2021.

1. Fibrose cística. 2. Exacerbação pulmonar. 3.  
Avaliação nutricional. 4. Avaliação da composição  
corporal. 5. Índice de massa livre de gordura. I. de  
Tarso Roth Dalcin, Paulo, orient. II. Ziegler, Bruna,  
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*“O toque humano. Nossa primeira forma de comunicação, segurança e conforto... é isso que sentimos no toque suave de um dedo, no roçar dos lábios numa bochecha macia. Precisamos desse contato de quem amamos, quase tanto quanto precisamos do ar para respirar [...]”*

Rachael Lippincott.

## DEDICATÓRIA

“Dedico o presente trabalho a minha mãe, que foi meu maior apoio nos momentos de angustia. Também quero homenagear minha irmã, que foi uma fonte de inspiração e exemplo de coragem e resiliência a ser seguido”.

“Dedico aos meus pais, por todo amor e carinho que recebi durante a elaboração desse trabalho”

## AGRADECIMENTOS

Nesses anos de mestrado de muito estudo, esforço e empenho, gostaria de agradecer algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização de mais este objetivo. Primeiramente agradeço a minha mãe Tânia Maria Silva Nunes pela compreensão ao ser privada em muitos momentos da minha companhia e atenção, e pelo profundo apoio, me estimulando nos momentos mais difíceis.

Minha gratidão especial ao Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin, meu orientador e, sobretudo, um querido e grande amigo, pela pessoa e profissional que é. Obrigada por sua dedicação, que o fez, por muitas vezes, deixar de lado seus momentos de descanso para me ajudar e me orientar. E, principalmente, obrigada por sempre ter acreditado e depositado sua confiança em mim ao longo de todo o trabalho.

Um obrigado especial a minha bolsista de iniciação científica Letícia Bauer Jacobsen, pelo empenho, dedicação e parceria nos muitos momentos de coletas em finais de semana e feriados.

Quero também agradecer a equipe da Fibrose Cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial a Fisioterapeuta Bruna Ziegler e a Dra. Carla Tatiana Martins de Oliveira cujos esforços e auxílio tornaram possível a concretização deste projeto.

Quero também agradecer às amigas Fabiana Fanguero, Soheya Rabie e Janaína Bardin, entre muitas outras amigas e colegas queridas que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando e torcendo por mim.

Não poderia deixar de ser grata, ao grupo de coletadores de sangue e do laboratório de análise clínicas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela colaboração nas coletas cedo da manhã.

Por fim, o meu profundo e sentido agradecimento a todas as pessoas que contribuíram para a concretização desta dissertação, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	17
2.1 FIBROSE CÍSTICA .....	17
2.2 DIAGNÓSTICO .....	17
2.3 GENÉTICA E FISIOPATOLOGIA.....	20
2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	22
<b>2.4.1 Insuficiência pancreática exócrina.....</b>	<b>22</b>
<b>2.4.2 Infecções crônicas pulmonares.....</b>	<b>23</b>
<b>2.4.3 Manifestações endócrinas .....</b>	<b>28</b>
<b>2.4.4 Outras características clínicas.....</b>	<b>30</b>
2.5 BASES DO TRATAMENTO .....	33
2.6 DOENÇA PULMONAR AVANÇADA E TRANSPLANTE PULMONAR .....	35
3 EXACERBAÇÃO .....	39
4 NUTRIÇÃO E EXACERBAÇÃO PULMONAR DA FIBROSE CÍSTICA.....	42
5 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	47
6 OBJETIVOS .....	48
6.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	48
6.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS .....	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	49
8 CONCLUSÕES .....	85
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS .....	86
APÊNDICES .....	87
APÊNDICE A - ATIVIDADES REALIZADAS COM A BOLSISTA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA.....	87
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	88
ANEXOS.....	92
ANEXO A - ESCALA VISUAL DO APETITE – EVA .....	92
ANEXO B - ESCALA DE GRAVIDADE DA EXACERBAÇÃO (SCORE DE KANGA) .....	93
ANEXO C - CARTA DE APROVAÇÃO PELO CEP .....	94

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ABPA	Aspergilose broncopulmonar alérgica
AMP cíclico	Monofosfato cíclico de adenosina (do inglês, <i>cyclic adenosine monophosphate</i> )
<i>B cepácia</i>	<i>Burkholderia cepácia</i>
CFTR	do inglês, <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> , regulador de condutância transmembrana da fibrose cística.
DMO	Densitometria Mineral Óssea
DRFC	Diabetes Relacionado a Fibrose Cística
DXA	do inglês, <i>Dual-energy x-ray absorptiometry</i> , absorciometria de raios x de dupla energia
F508Del	Mutação delta f 508
FC	Fibrose cística
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IMLG	Índice De Massa Livre de Gordura
IPE	Insuficiência Pancreática Exócrina
MG	Massa Gorda
MLG	Massa Livre de Gordura
MRSA	do inglês, <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina
MSSA	do inglês, <i>methicillin-sensitive Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> sensível à metilina
<i>P aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR	Proteína C reativa
REBRAFC	Registro Brasileiro de Fibrose Cística
TIR	Tripsinogênio imunorreativo
TNF- $\alpha$	do inglês, <i>tumor necrosis factor</i> – alpha, fator de necrose tumoral $\alpha$
VEF <sub>1</sub>	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção do estudo ..... **Erro! Indicador não definido.**

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra ..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 2 - Comparação dos parâmetros clínicos e nutricionais na internação hospitalar e no 14º dia. .... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 3 - Análise da associação entre as variáveis independentes da admissão hospitalar e o desfecho (MLG e o IMLG no 14º dia de internação)..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 4 - Análise de regressão linear multivariada entre as variáveis independentes da admissão hospitalar e o desfecho (MLG e o IMLG no 14º dia de internação)**Erro! Indicador não definido.**

## RESUMO

**Introdução:** A fibrose cística (FC) é uma doença multissistêmica na qual o acometimento pulmonar com a presença de exacerbações recorrentes em longo prazo pode trazer prejuízos funcionais com piora do prognóstico. Nesse processo a manutenção do estado nutricional adequado é um dos objetivos terapêuticos e um desafio importante. Pacientes com FC vivenciam um estado inflamatório e catabólico de fase aguda contínuo que pode induzir a piora da composição corporal e do estado nutricional, os quais estão frequentemente associados com a piora da função pulmonar e da sobrevivência. **Objetivo:** Avaliar o impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a massa livre de gordura (MLG) e sobre o índice de massa livre de gordura (IMLG) em adultos com FC que necessitaram de internação hospitalar. Analisar também fatores associados com este processo. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com coleta de dados em até 48 horas da admissão hospitalar e no 14º dia de internação hospitalar no período de janeiro de 2019 a agosto de 2021. Foi realizada avaliação nutricional através da antropometria e da composição corporal (bioimpedância), avaliação do apetite (Escala Visual do apetite - EVA), avaliação do grau da exacerbação pulmonar (Escore de Kanga), avaliação funcional pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos. Foram utilizados também marcadores bioquímicos inflamatórios e que se relacionam com o catabolismo nutricional (cortisol e PCR). **Resultados:** A comparação dos parâmetros clínicos e nutricionais na internação hospitalar e no 14º dia, em geral, obtiveram melhora. A variação da média do IMLG foi de  $15,3 \pm 1,9 \text{ Kg/m}^2$  para  $15,7 \pm 2,0 \text{ Kg/m}^2$  ( $p < 0,001$ ) e a variação da MLG foi de  $41,8 \pm 7,3 \text{ Kg}$  para  $43,0 \pm 7,8 \text{ Kg}$  ( $p < 0,001$ ) e para a variação do volume expiratório forçado do primeiro segundo ( $\text{VEF}_1$ ) % do previsto a mediana foi de 40,0 (30,0; 53,0) para 45,0 (35,0; 62,0) e  $p = 0,001$ . A análise de regressão linear multivariada identificou como variável independente significativamente associada com a melhora do IMLG apenas o sexo ( $B = -1,81$ , IC 95% = -3,10; -0,51,  $p = 0,008$ ). Já para o acréscimo de MLG foram identificadas duas variáveis independentes significativamente associadas, o sexo ( $B = -10,38$ , intervalo de confiança – IC 95% = -14,70; -6,06,  $p < 0,001$ ); e a capacidade vital forçada (CVF) % do previsto ( $B = 0,13$ , IC 95% = 0,04; 0,23,  $p = 0,006$ ). **Conclusões:** Ocorreu uma melhora significativa da MLG e do IMLG entre o início da internação e o 14º dia de internação. O sexo e a CVF % do previsto foram responsáveis por prever a melhora da MLG. Já para o IMLG a variável preditiva dessa melhora foi apenas o sexo, sendo o sexo masculino o que teve um maior acréscimo de MLG e no IMLG.

**Palavras-Chave:** Fibrose Cística. Exacerbação Pulmonar. Avaliação Nutricional. Avaliação da Composição Corporal. Índice de Massa Livre de Gordura.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cystic fibrosis (CF) is a multisystem disease in which pulmonary involvement along with recurrent long-term exacerbations can cause functional damage with prognosis aggravation. In this process, the maintenance of an adequate nutrition is one of the therapeutic goals and an important challenge. CF patients experience a continuous acute phase of inflammatory and catabolic state that can induce body composition and nutrition deterioration, which are often associated with aggravated lung function and survival.

**Objective:** To assess the impact of severe infectious pulmonary exacerbation on fat-free mass (FFM) and on the fat-free mass index (FFMI) in adults with CF who required hospital admission. Analyzing associated factors with this process as well.

**Methods:** A prospective cohort study was carried out with data collection within 48 hours of hospital admission, on the 14th day of hospitalization from January 2019 to August 2021. Nutritional assessment was performed using anthropometry and body composition (bioimpedance), appetite assessment (Visual Appetite Scale - VAS), assessment of pulmonary exacerbation degree (Kanga Score), functional assessment by spirometry and a 6-minute walk test. Inflammatory biochemical markers that are related to nutritional catabolism (cortisol and C-Reactive Protein) were also used.

**Results:** the comparison of clinical and nutritional parameters during hospitalization and on the 14th day, in general, showed improvement. The mean variation of the FFMI was from  $15.3 \pm 1.9$  Kg/m<sup>2</sup> to  $15.7 \pm 2.0$  Kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ) and the variation of the FFM was  $41.8 \pm 7.3$  Kg to  $43.0 \pm 7.8$  Kg ( $p < 0.001$ ) and for the variation of the forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) % of predicted the median was from 40.0 (30.0; 53.0) to 45.0 (35.0; 62.0) and  $p = 0.001$ . The multivariate linear regression analysis identified only sex as an independent variable significantly associated with improvement in the FFMI ( $B = -1.81$ , 95% CI = -3.10; -0.51,  $p = 0.008$ ). As for the increase in FFM, two significantly associated independent variables were identified: sex ( $B = -10.38$ , confidence interval - 95% CI = -14.70; -6.06,  $p < 0.001$ ); and forced vital capacity (FVC) % of predicted ( $B = 0.13$ , 95% CI = 0.04; 0.23,  $p = 0.006$ ).

**Conclusions:** There was a significant improvement in FFM and FFMI between the start of hospitalization and the 14th day of hospitalization. Gender and FVC % of predicted were responsible for predicting FFM improvement. For the FFMI, the predictive variable of this improvement was gender only, with males having the greatest increase in FFM and FFMI.

**Keywords:** Cystic fibrosis. Pulmonary exacerbation. Nutritional assessment. Body composition assessment. Fat-free mass index.

## RESUMO PARA LEIGOS

**Introdução:** A fibrose cística (FC) é uma doença que tem o envolvimento de diversos órgãos e sistemas do nosso organismo, se manifesta principalmente pelo acúmulo de secreções mais densas e pegajosas nos pulmões. Evoluindo com a presença de infecções repetidas que apesar dos avanços nos tratamentos dos sintomas, ao longo do tempo pode evoluir para insuficiência respiratória e morte precoce. Nesse processo a manutenção do estado nutricional adequado é um dos objetivos do tratamento e um desafio importante. Pacientes com FC vivenciam um estado de inflamação e de quebra muscular e de proteínas de forma contínua, o que pode induzir a piora da composição corporal e do estado nutricional, os quais influenciam de forma direta a piora da função dos pulmões e o tempo de sobrevivência. **Objetivo:** Avaliar o impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a musculatura em adultos com FC que necessitaram de internação hospitalar. **Métodos:** Para participar do estudo, foram convidados pacientes com FC que tiveram internação hospitalar no período janeiro de 2019 a agosto de 2021. As avaliações foram realizadas no início e no final da internação hospitalar. A avaliação nutricional foi realizada através das medidas de peso, estatura, circunferências e da composição do corpo. Foram realizadas a avaliação do apetite através de uma escala visual, avaliação da exacerbação pulmonar através do escore que verifica a intensidade da infecção, avaliação funcional na internação pela espirometria e teste de caminhada de 6 minutos. Utilizamos também exames bioquímicos que tem relação com a inflamação e com a quebra muscular (cortisol e proteína C reativa). **Resultados:** A comparação dos parâmetros clínicos e nutricionais na internação hospitalar e no 14º dia, em geral, obtiveram melhora. A variação da média do índice de massa muscular magra foi de 15,3 Kg/m<sup>2</sup> para 15,7 Kg/m<sup>2</sup> e a variação da massa muscular magra foi de 41,8Kg para 43,0Kg e para a variação da função pulmonar avaliada através do volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) % do previsto a mediana foi de 40,0 para 45,0. Foi identificado como parâmetro independente significativamente associado com a melhora do índice de massa muscular magra apenas o sexo (p=0,008). Já para o acréscimo de massa muscular magra os parâmetros independentes significativamente associados foram o sexo (p< 0,001); e a capacidade vital forçada (CVF) % do previsto (p=0,006). **Conclusões:** Ocorreu uma melhora significativa da massa muscular magra e do índice de massa muscular magra entre o início da internação e o 14º dia de internação. O sexo e a CVF % do previsto foram responsáveis por prever a melhora da massa muscular magra. Já para o índice de massa muscular magra o parâmetro que pode prever essa melhora foi apenas o sexo, sendo o sexo masculino o que teve um maior aumento de massa muscular magra e no índice de massa muscular magra.

## 1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, letal, que atinge predominantemente caucasianos. A FC é causada por mutações no gene que codifica a proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (CFTR, do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Essas mutações causam alterações no transporte de eletrólitos transepitelial, alterando o líquido de superfície epitelial. O prejuízo funcional da CFTR resulta na retenção de muco e na infecção crônica e, posteriormente, na inflamação das vias aéreas (1).

A FC é uma doença multissistêmica na qual o acometimento pulmonar é a manifestação clínica mais frequente e o principal determinante do prognóstico. No entanto, o envolvimento de outros órgãos importantes também pode suceder-se, decorrendo em doença pancreática, doença hepática, doença intestinal, infertilidade masculina e perda de eletrólitos no suor (1).

Atualmente, com o aumento da sobrevida dos pacientes com FC, tornou-se mais comum que o indivíduo acometido atinja a idade adulta (2). A mediana de idade aumentou progressivamente nas últimas seis décadas, sendo agora superior aos 40 anos em países desenvolvidos (1). Segundo *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report* (3) nos Estados Unidos, a idade mediana de sobrevida prevista para aqueles indivíduos nascidos em 2019 foi de 48,4 anos, sendo que a população adulta entre as pessoas com FC já chega a 56%. No Brasil, segundo os dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) (4), a estimativa da mediana de sobrevida é 43,8 anos e os pacientes adultos já representam 32,92% dos indivíduos com seguimento no ano de 2018. Desse modo, identificar metas para a manutenção da saúde nesse envelhecimento populacional é cada vez mais relevante (5).

A manutenção do estado nutricional adequado em pacientes com FC é reconhecida como um objetivo terapêutico essencial, em razão de sua associação com melhora da função pulmonar e da sobrevida (6–8). Dados do REBRAFC (4) mostraram que houve um aumento do índice de massa corporal (IMC) entre os adultos ao longo dos anos, o que pode ter contribuído para a maior sobrevivência. Portanto, é necessária uma avaliação nutricional completa e o acompanhamento nutricional sistemático (9).

A antropometria, muito utilizada como umas das ferramentas para avaliar o estado nutricional, é um método que comumente consiste em medições de peso, estatura e posterior determinação do IMC, sendo este um indicador amplamente utilizado que

pondera proporcionalmente as duas medidas. Faz parte também da avaliação antropométrica a avaliação da composição corporal. A composição corporal é obtida por métodos como a mensuração de dobras cutâneas, a bioimpedância elétrica, absorciometria de raio-x de dupla energia (do inglês, *dual-energy x-ray absorptiometry*, DXA) e métodos mais sofisticados, incluindo diluição de deutério, métodos de imagem, como ressonância magnética ou tomografia computadorizada. É importante ressaltar que indivíduos com o mesmo IMC podem ter diferentes distribuições de massa gorda (MG) e massa livre de gordura (MLG), bem como pacientes com IMC adequado podem não ter uma MLG normal. Essa consideração se mostra relevante, uma vez que a composição corporal e a MLG — mas principalmente esta última — apresentaram correlação com a FC, especialmente na população adulta (10,11).

Apesar da melhora do estado nutricional nas últimas décadas, a desnutrição ainda tem uma prevalência alta. Em um estudo realizado na Polônia (12) com uma amostra de 60 pacientes, encontrou-se uma prevalência de 38% de desnutrição. No Japão, realizou-se outro estudo (13) incluindo 68 pacientes com FC, entre eles foram encontrados 15 pacientes (22,1%) desnutridos. No Canadá, um estudo de coorte (14) considerando os anos entre 1990 e 2012 mostrou que, embora houvesse menos pacientes desnutridos nas últimas décadas, em 2012, 19% dos indivíduos com FC tinham IMC < 19Kg/m<sup>2</sup>. No Brasil, em nosso centro de referência para o atendimento de pacientes com FC no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foi realizado um estudo (8) que incluiu 73 pacientes; de acordo com essa pesquisa, 24,7% dos pacientes se encontravam desnutridos. Além disso, a desnutrição na FC chega a 37,5% do total de pacientes brasileiros estudados segundo o último relatório anual 2015 (15). Portanto, a desnutrição continua sendo uma questão importante no trabalho com essa patologia (6).

A desnutrição é o resultado de um desequilíbrio entre a ingestão de energia e o gasto calórico, sendo determinada por três fatores: aumento da necessidade de energia, redução da ingestão e aumento das perdas (16). O alto risco de desnutrição em pacientes com FC se dá por anorexia, redução da ingestão de alimentos, aumento da perda energética em razão de má absorção e alto gasto energético em repouso durante as exacerbações pulmonares (8,17).

A perda do apetite e a ingestão reduzida de nutrientes são partes da sintomatologia de pacientes infectados, bem como febre, dor de cabeça, mialgia e mal-estar (18). Para diagnosticar a diminuição do apetite, é importante ter instrumentos confiáveis (19). Também podem influenciar a diminuição do apetite nesses pacientes os

hormônios envolvidos nesse processo como, por exemplo, a leptina, que é um hormônio da saciedade, pró-inflamatória, secretada principalmente pelo tecido adiposo, embora também seja produzida e apresente ações nos pulmões e nas células imunes (20).

Além disso, já há algum tempo foi proposta a hipótese de que o estado inflamatório e catabólico de fase aguda contínua em pacientes com FC pode contribuir para um baixo peso corporal em longo prazo. Tal hipótese é sugerida pela associação entre composição corporal alterada, estado catabólico e mediadores inflamatórios circulantes decorrente da inflamação pulmonar crônica (2). Citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina 1 e 6 (IL-1, IL-6) e fator de necrose tumoral -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); e hormônios de resposta ao estresse, como o cortisol - que induz a quebra de proteína no músculo e no osso - estão envolvidos neste estado catabólico como parte da resposta de estresse a infecção e inflamação (2).

A exacerbação pulmonar pode incluir as seguintes características clínicas: aumento da tosse, aumento na produção de secreções e na alteração no seu aspecto, falta de ar, dor torácica, febre, perda de apetite, perda de peso e declínio da função pulmonar (21–23). O tratamento de uma exacerbação pulmonar frequentemente requer antibióticos que podem ser administrados por via oral ou intravenosa. A internação hospitalar geralmente é indicada para pacientes que cursam com exacerbações mais graves, que podem gerar fadiga ou sofrimento para a realização do tratamento adequado em domicílio; pacientes com nutrição inadequada, pois as necessidades nutricionais são ainda maiores durante uma exacerbação; pacientes que podem demonstrar intolerância à glicose durante uma exacerbação; pacientes com diabetes relacionado à FC, os quais geralmente requerem insulina durante o tratamento de uma exacerbação; e pacientes com disfunção renal, que necessitarão de observação atenta e um monitoramento das medicações (21).

Ionescu e colaboradores (2) estudaram 22 pacientes com FC no início e no fim de duas semanas de tratamento com antibióticos intravenosos para uma exacerbação pulmonar. Foi observado que a infecção pulmonar crônica é um fator potencial no desenvolvimento das complicações nutricionais da FC. Esses autores verificaram que a concentração média de IL-6 foi maior nos pacientes com baixa MLG em comparação àqueles que tiveram uma MLG normal antes e depois do tratamento. Além disso, os níveis circulantes de cortisol foram maiores nos pacientes com baixa MLG do que naqueles com MLG normal no início do tratamento. E, apesar de a porcentagem prevista do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) ter melhorado após

o tratamento, os pacientes com baixa MLG tiveram um menor VEF<sub>1</sub> quando comparados àqueles com MLG normal, tanto no início quanto no fim do tratamento. Tais alterações presentes nas exacerbações pulmonares graves foram maiores em pacientes com perda de MLG. Esses pacientes também tiveram maior comprometimento pulmonar, exacerbações mais frequentes e menor resposta ao tratamento com os antibióticos.

Em outro estudo (6), foram coletados dados retrospectivos de 85 adultos com FC a fim de investigar a contribuição das exacerbações pulmonares na alteração da composição corporal. A associação entre as exacerbações recorrentes (mais de duas no período de um ano antes da avaliação da composição corporal se mostrou significativamente positiva ao *escore Z* da Densitometria Mineral Óssea (DMO) do corpo inteiro e ao Índice de Massa Livre de Gordura (IMLG) apendicular em homens. Além disso, a relação entre MLG e função pulmonar - VEF<sub>1</sub> correlacionou-se positivamente com IMC, DMO do corpo inteiro e IMLG do corpo inteiro e apendicular. Isso demonstra que as exacerbações pulmonares recorrentes estão associadas a MLG reduzida, um indicador sensível de depleção do estado nutricional, e que tais alterações se relacionam com baixo VEF<sub>1</sub>, principal preditor de sobrevida da FC.

Ainda, Oliveira e colaboradores (24), estudaram 93 pacientes com bronquiectasias (43 com FC, 19 com distúrbios relacionados à CFTR e 31 com bronquiectasias não FC) no período de estabilidade clínica. O IMC e o índice de massa gorda (IMG) dos pacientes com FC foi significativamente menor do que nos outros dois grupos. Correlações significativas foram encontradas no grupo com FC entre o IMLG (derivado da espessura das dobras cutâneas) e o *escore de Bhalla*, VEF<sub>1</sub>, admissões hospitalares e broncorreia. Associações importantes também foram encontradas entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-6, com a gravidade da doença respiratória. Os níveis de IL-6 foram significativamente maiores de acordo com o número de exacerbações, presença de colonização por *pseudomonas*, diabetes, VEF<sub>1</sub> < 50%, um *escore de Bhalla* <16 ou um IMC <18,5Kg/m<sup>2</sup>, mesmo depois de ajustar a análise para os diferentes grupos. Não foram encontradas associações entre os níveis elevados de citocinas circulantes e uma redução da MLG como em outros ensaios, embora houvesse associação a MG e albumina sérica.

Na literatura científica, alguns estudos avaliaram o estado nutricional através da composição corporal e, principalmente, da MLG em pacientes adultos estáveis com FC. Apenas um estudo (2) analisou a composição corporal e o catabolismo muscular no



período da exacerbação pulmonar na FC. Outro estudo transversal (25) observou a depleção de MLG e inflamação em pacientes com bronquiectasias não necessariamente FC em um período de estabilidade clínica. E ainda outro (6) correlacionou retrospectivamente a depleção de MLG às exacerbações pulmonares recorrentes em pacientes adultos com FC.

Portanto, até onde sabemos, a avaliação da composição corporal e do estado nutricional durante uma exacerbação pulmonar com o objetivo de verificar o efeito da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a MLG em pacientes adultos com FC foi pouco estudado. Nossa hipótese é a de que a exacerbação pulmonar infecciosa grave tem impacto na MLG dos pacientes adultos com FC por apresentar mediadores inflamatórios circulantes que podem influenciar no catabolismo muscular e na anorexia. Desse modo, nosso objetivo foi avaliar o impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a MLG em adultos internado com FC.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 FIBROSE CÍSTICA

A FC é uma doença genética cujo padrão de hereditariedade é autossômico recessivo e que atinge predominantemente caucasianos. Monogênica, causada por mutações no gene que codifica a CFTR resultando na perda funcional, parcial ou total, da proteína (26,27). A CFTR funciona como um canal de cloro que transporta íons através da membrana apical das células epiteliais por todo o corpo, além de controlar a secreção de bicarbonato e a inibição do transporte de sódio. Essas funções regulam a hidratação e a viscosidade do muco na superfície celular de órgãos produtores de secreção (26).

A FC é uma doença multissistêmica na qual há o envolvimento de muitos órgãos importantes podendo ocasionar doença pulmonar, doença pancreática, doença hepática, doença intestinal, infertilidade masculina e perda de eletrólitos no suor. No entanto o acometimento pulmonar é a manifestação clínica mais frequente (1). Nos pulmões o ciclo vicioso de obstruções das vias aéreas leva a infecções recorrentes e crônicas, ocasionando dano pulmonar permanente e insuficiência respiratória sendo o principal determinante do prognóstico. Já no pâncreas o muco espesso leva a insuficiência pancreática exócrina e, posteriormente endócrina (26,28).

A incidência mundial da FC é de 1:2.500-4.500 nascidos vivos (29), na Europa e na América do Norte a incidência de FC varia de 1: 2.500 a 1: 6.000 nascidos vivos (30), nos Estados Unidos ocorrendo em aproximadamente 1 em 3500 recém-nascidos (31). No Brasil a incidência estimada é de 1: 10.000 nascidos vivos e na América Latina e América do Sul a incidência média parece ser de aproximadamente 1/8000 a 1/10.000, variando de 1/6100 na Argentina a 1 / 15.000 na Costa Rica (30,32). De acordo com o REBRAFC de 2018 (4), há 5417 indivíduos com FC no Brasil. Dentre os estado de maior prevalência, o Rio Grande do Sul se encontra em terceiro lugar.

### 2.2 DIAGNÓSTICO

Atualmente, o Brasil dispõe de um programa de ampla cobertura para a triagem neonatal. Apesar disso, no que se refere à triagem neonatal na FC, ainda há uma grande heterogeneidade no acesso ao método diagnóstico para esses pacientes entre as diferentes regiões brasileiras (33).

A triagem neonatal para FC depende da identificação inicial de altos valores de tripsinogênio imunorreativo (TIR) no sangue do recém-nascido. A concentração de TIR costuma estar persistentemente elevada no sangue dos recém-nascidos com FC, devido este ser um precursor da enzima pancreática. A maioria destes pacientes já apresentar fibrose pancreática desde o período intra útero, levando a um refluxo das enzimas pancreáticas para a circulação e, conseqüentemente a um aumento dos níveis do TIR (23,30,33).

Os valores normais de referência do TIR podem variar ligeiramente de acordo com o programa de triagem individual no estado em que o recém-nascido está sendo testado, o qual define o valor de corte específico para um TIR elevado (31). No Brasil, são realizadas duas dosagens dos níveis de TIR, a primeira em até 5 dias de vida do recém-nascido e a segunda feita em até 30 dias. Após este período o TIR tende a baixar sua concentração e normalizar, não devendo mais ser utilizado como exame para triagem, mesmo que a criança seja suspeita de ser portadora de FC. Frente a duas dosagens positivas, deve ser realizado o teste do suor para a confirmação ou a exclusão da FC (33).

No teste de suor, a sudorese é estimulada por iontoforese com pilocarpina e o suor é coletado em um papel de filtro ou gaze, pesado, diluído e analisado para a dosagem de sódio e cloro, técnica de Gibson e Cooke (30). Contudo, é necessária habilidade para prevenir evaporação durante a coleta e a determinação posterior do peso do suor em balança analítica de precisão, seguida da composição química da amostra. O sistema de coleta do suor em microtubo capilar *Macroduct*® (*Wescor Inc. Logan, Utah, EUA*), pela sua simplicidade e eficiência, tem sido amplamente utilizado. O microtubo evita a evaporação e as etapas de pesagem e diluição são eliminadas. O teste de suor é complexo e a sua qualidade depende do rigor metodológico nas diferentes etapas, bem como da competência e do empenho do profissional envolvido no processo. A probabilidade da coleta de uma amostra de suor adequada depende de muitos fatores, tais como a idade do indivíduo, sexo, peso corporal, raça e condições da pele. Naqueles pacientes sintomáticos, a amostra pode ser coletada mais precocemente, desde que uma amostra adequada de suor seja coletada. Uma amostra adequada de suor é definida como aquela com peso de pelo menos 75 mg de suor. É recomendado que o teste do suor seja realizado simultaneamente nos dois antebraços para garantir que pelo menos uma amostra de suor adequada seja obtida (30,31).

O método coulométrico para a dosagem do suor é simples e não envolve as etapas de pesagem e diluição. Reduz o risco de evaporação já que o suor é coletado em um sistema coletor próprio. A coulometria é baseada nas leis de Faraday da equivalência eletroquímica, sua técnica se dá através da aplicação de uma corrente no titulado (suor) por meio de eletrodos, causando uma reação química no analito (cloretos). O valor da corrente aplicada e o tempo de aplicação definem a quantidade de elétrons que participaram da reação e, por consequência a quantidade de analito reagido. Sendo este método considerado de grande precisão e exatidão (34).

O valor normal da dosagem de cloretos no suor é  $<30$  mmol/l. A dosagem de cloreto por métodos quantitativos no suor  $\geq 60$  mmol/l, em duas amostras, confirma o diagnóstico. Caso a dosagem do suor fique limítrofe entre 30- 59 mmol/l, um teste genético deve ser realizado (23,30,33).

Outro método opcional e válido como triagem para o diagnóstico de FC é o teste da condutividade. Neste teste, é medida a capacidade do suor de conduzir corrente elétrica em mili-ampere (mA), que depende da concentração de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ . Valores acima de 80 mmol/L e quadro clínico compatível fundamentam o diagnóstico, enquanto valores entre 50 mmol/L e 80 mmol/L indicam necessidade do teste quantitativo, pois a condutividade é considerada método de triagem por não ser seletivo ao íon cloreto (35).

Para confirmação diagnóstica pelo teste genético, devem ser identificadas duas mutações conhecidas como causadoras de FC. A variante patogênica mais prevalente foi descoberta há 30 anos, tendo uma deleção de uma fenilalanina na posição 508 da proteína (F508del), presente em um ou ambos os alelos em aproximadamente 90% dos casos em algumas populações (36). Os indivíduos podem ter mutações diferentes em cada alelo e as mutações individuais podem se enquadrar em mais de uma categoria (37).

Existem critérios padronizados para definir se uma mutação causa FC. Duas ou mais mutações de CFTR detectadas no DNA genômico podem estar localizadas em *trans*, em dois cromossomos separados, ou em *cis*, no mesmo cromossomo, e esta última situação não está geralmente associada à doença. A mutação deve causar uma alteração na sequência de aminoácidos capaz de afetar de forma grave a síntese ou a função da CFTR ou introduzir um sinal de deleção prematura ou alterar nucleotídeos invariantes de sítios de emenda íntrons ou causar uma nova sequência de aminoácidos que não ocorre nos genes normais de CFTR de pelo menos 100 portadores de mutações FC de um mesmo grupo étnico (31).

Existem ainda outros testes para avaliação da função da CFTR, através da medida do transporte do cloreto, como o teste da diferença de potencial nasal ou o teste da medida da corrente intestinal que são internacionalmente padronizados (33).

Os critérios diagnósticos definidos pelo consenso europeu FC em 2017 estabeleceram que o diagnóstico de FC deve ser baseado na presença de 1 ou mais achados clínicos (fenótipo) compatíveis, história familiar de FC, ou triagem neonatal positiva, acompanhada de evidências laboratoriais de uma disfunção no CFTR. Evidências aceitáveis de uma anormalidade CFTR incluíram (o teste de suor ou diferença potencial nasal positivos) ou identificação de uma mutação causadora de FC em cada cópia do gene CFTR (38).

No entanto, o diagnóstico de FC não fica claro em aproximadamente 5% a 10% desses pacientes. O teste de cloreto de suor continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico de FC. A análise do genótipo vem se tornando de suma importância, visto a terapias alvo específicas atuais. Porém esses métodos nem sempre trazem uma resposta exata. Atualmente mais de 2000 mutações foram identificadas no gene CFTR, porém nem todas resultam em FC. Portanto o diagnóstico de FC deve incluir uma combinação da apresentação clínica, testes laboratoriais e genéticos (31).

### 2.3 GENÉTICA E FISIOPATOLOGIA

A descoberta da existência do gene denominado CFTR e a sua localização no braço longo do cromossomo 7, *locus q 31, éxon 10*, ocorreu em 1989. O gene controla a produção da proteína de mesma denominação CFTR devido sua função (39).

A proteína CFTR é composta por 1480 aminoácidos e funciona como um canal iônico regulado pelo monofosfato cíclico de adenosina (do inglês, *cyclic adenosine monophosphate* – AMP cíclico) na membrana plasmática das células epiteliais. A CFTR é composta por dois domínios transmembranas (*membrane-spanning domains* - MSD1 e MSD2) que formam o poro do canal, um domínio regulador citoplasmático que contém múltiplos sítios de fosforilação, e dois domínios de ligação de nucleotídeos (*nucleotide binding domains*- NBD1 e NBD2). Esses domínios são os responsáveis pela sua função e estabilidade e as diversas mutações existentes causadoras de FC afetam diferentes domínios da proteína (40,41).

Entre as mutações que comprometem a biossíntese da proteína CFTR a mais frequente e mais estudada é a F508del, que corresponde à ausência de 3 nucleotídeos

sequenciais (uma citosina e duas timinas), levando à deleção (del) de um resíduo de fenilalanina (F) na posição 508 da proteína (42). O déficit costuma ser bem importante e, por isto, esta mutação é classificada como “grave”. Estima-se que a prevalência da F508del nos cromossomos de portadores de FC em todo o mundo seja de aproximadamente 80 a 90%. No Brasil, esta mutação foi encontrada em 47 a 48,4% dos pacientes com FC em diferentes estudos (40).

As mutações conhecidas se diferenciam de acordo com o modo pelo qual prejudicam a CFTR, podendo causar um prejuízo na síntese, função, transporte, processamento, estabilidade da membrana plasmática, reciclagem ou *gating* da proteína, com consequências fenotípicas variáveis, dependendo da quantidade de proteína funcional residual. O que culminou na divisão dessas mutações em seis classes, embora muitas mutações de CFTR apresentem vários defeitos, como F508del - CFTR com transporte, função e estabilidade deficientes (40,41).

As mutações de classe I são aquelas que impedem a biossíntese da CFTR ou produzem uma proteína defeituosa, encurtada e não funcional. As mutações mais comuns dessa classe são G542X, R1162X e W1282X. As mutações de classe II causam a retenção da proteína mal dobrada no retículo endoplasmático por mecanismos de controle de qualidade local, seguido de ubiquitinação prematura e degradação, evitando assim seu tráfego para a membrana plasmática. Pequena quantidade de CFTR podem chegar à membrana plasmática onde a proteína mutante tem baixa estabilidade e *gating* defeituoso. O exemplo clássico dessa classe é a F508del. As mutações de classe III produzem a proteína CFTR a qual atinge a membrana plasmática, mas com ativação defeituosa, levando a um prejuízo da condução e permeabilidade do canal iônico através de uma diminuição da abertura do canal, ou seja, prolongando os períodos do seu fechamento. A terceira mutação mais frequente, entre 4 e 5 % das mutações CFTR no mundo a G551D pertence a essa classe. As mutações de classe IV perturbam o fluxo de ânions através da redução da condutância do canal iônico. Ex: c.350G>A, R117H, R334H e R347P. As mutações de classe V reduzem a síntese da proteína funcionante na membrana plasmática apical. Ex: c3718– 2477C>T. As mutações de classe VI desestabilizam a CFTR na membrana plasmática e comprometem sua meia vida, seja por endocitose ou por prejuízo de reciclagem para a membrana plasmática. Ex: c.120del23. As mutações VII são grandes deleções intratáveis (40,41).

## 2.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### 2.4.1 Insuficiência pancreática exócrina

A insuficiência pancreática exócrina (IPE) é definida por uma deficiência de enzimas pancreáticas exócrinas, resultando na incapacidade de manter a digestão fisiológica. Essa digestão inadequada de macronutrientes, principalmente de lipídios, ocorre quando os níveis de lipase caem abaixo de 5 a 10% da produção enzimática normal levando a esteatorreia, desnutrição e diminuição na qualidade de vida (43).

A IPE é uma das manifestações clínicas mais frequentes na FC, tendo sua origem no útero, está presente em aproximadamente 85% dos pacientes. Em torno de 97 a 98% dos pacientes homocigotos para a mutação F508del apresentam essa condição, em comparação com 72% do paciente heterocigotos e apenas 36% dos pacientes que não apresentam essa mutação (44,45).

As alterações na função CFTR nas células ductais pancreáticas que, transportam fluido e ânions para o lúmen, levam a uma diminuição do volume e do pH desse suco pancreático causando um fluxo descendente o qual ocasiona precipitação de secreções proteicas que obstruem e destroem as células acinares (46). O resultado é uma precipitação de enzimas no nível ductal sem qualquer liberação enzimática no lúmen duodenal (44).

Ainda, a secreção acinar, predominantemente de cloreto e a secreção ductal predominante de bicarbonato ficam prejudicadas. A diminuição de produção de bicarbonato causa um PH intestinal mais baixo, que precipita os ácidos dos sais biliares e prejudica a formação de micelas de gordura (43).

Os mecanismos exatos que levam ao dano pancreático e sua progressão na FC não são completamente compreendidos. Devido o pâncreas não ser facilmente acessível em humanos, um modelo porcino foi proposto. No leitão a termo com FC, a doença pancreática progrediu ao longo do tempo e as vias pró-inflamatórias, pró-apoptóticas, pró-fibrótica e da cascata do complemento foram ativadas. A metaplasia de células mucosas e a proliferação de células ductais, por exemplo, foram encontradas em porcos recém nascidos, mas não em fetos, sugerindo que esses processos não conduzem a patologia inicial da doença, mas são uma resposta tardia ao dano tecidual em curso (45).

As manifestações clínicas da IPE incluem esteatorreia, distensão abdominal, perda ponderal, deficiências de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), doença óssea,

possíveis deficiências de cálcio, ácido fólico, magnésio, tiamina e zinco, esses sintomas aparecem somente quando 90% da função exócrina do pâncreas é perdida (46).

A avaliação da função pancreática pode ser obtida através da coleta de fezes de 72 horas, no entanto este teste não é utilizado rotineiramente, devido a complexidades técnicas e logísticas. O teste monoclonal altamente específico para a elastase fecal é preferido. Devido à sua facilidade de uso, este teste é recomendado para avaliar a função pancreática no diagnóstico e para o monitoramento de indivíduos com IPE. Atualmente, um valor de  $<100 \mu\text{g/g}$  em indivíduos com mais de 2 a 3 anos é considerado indicativo de IPE. Valores mais elevados de elastase fecal (100 a  $200 \mu\text{g/g}$ ) são considerados indicativos de perda da função pancreática, embora não necessariamente de gravidade suficiente para conferir IPE e justificar a necessidade de suplementação de enzimas pancreáticas (31).

Na ausência de IPE os pacientes podem desenvolver pancreatite aguda recorrente e pancreatite crônica em 15 a 20% do paciente com FC (47).

#### **2.4.2 Infecções crônicas pulmonares**

Em indivíduos saudáveis o ambiente das superfícies das vias aéreas se mantém protegido dos vírus, bactérias e fungos através do *clearance* mucociliar, que consiste na eliminação por depuração de patógenos que ficam presos ao muco, prevenindo de infecções e inflamações. Além disso, a camada de muco e o líquido das superfícies das vias aéreas protegem o epitélio subjacente de produtos inflamatórios prejudiciais e a secreção de bicarbonato pelos canais aniônicos CFTR mantém o PH correto das vias aéreas, necessário para que as mucinas, proteínas que fornecem ao muco a sua espessura e elasticidade, se organizem normalmente (26). Ainda, nos pulmões em condições fisiológicas, ocorre um fluxo contínuo de sódio da superfície luminal para o meio intracelular e, posteriormente para o interstício, por ação da bomba de adenosina trifosfato (ATP), através do canal apical de sódio. Simultaneamente, na base celular há entrada de sódio, cloro e potássio. Há um acúmulo de cloro acima do gradiente eletroquímico intercelular que, através do canal de cloro CFTR da membrana apical, sai para o lúmen. O transporte desses íons tem como produto o fluxo de água transepitelial (47).

Na FC, essas funções são defeituosas, de modo que o revestimento periciliar fica desidratado e adere de forma impermeável ao epitélio das vias aéreas, aumentando a



suscetibilidade à infecção bacteriana crônica, provocando ainda mais a inflamação das vias aéreas (26). O que ocorre é que devido a disfunção da CFTR, a membrana apical torna-se impermeável ao cloro, dificultando a sua saída e a saída de água que o acompanha, ficando comprometida a hidratação da superfície celular. Na tentativa de manter a neutralidade elétrica ocorre influxo compensatório de sódio e água para as células, acentuando a desidratação da superfície celular. O resultado desse processo é um muco espesso, que facilita um ciclo obstrutivo de infecção e inflamações (47).

Portanto a disfunção ou ausência da proteína CFTR leva ao aumento da espessura do muco nas vias aéreas, o qual se acumula e dificulta a eliminação bacteriana pelo sistema mucociliar. Como consequência ocorre a infecção crônica do trato respiratório e subsequente resposta inflamatória exagerada. Nesse processo o acúmulo das citocinas inflamatórias e produtos secretados são responsáveis por causar lesão pulmonar e bronquiectasias (42,48).

As infecções virais mais comumente encontradas na FC são as mesmas encontradas em pessoas sem FC: vírus sincicial respiratório, influenza tipos A e B, vírus parainfluenzae. As infecções virais podem predispor à colonização bacteriana do trato respiratório, bem como desencadear processo inflamatório broncopulmonar, com marcadores inflamatórios aumentados, prolongamento da terapia antimicrobiana intravenosa e a maiores queda na função pulmonar (47,48). Devido a uma resposta antiviral inata reduzida, consequente a uma ação insuficiente do interferon ou inadequada expressão de certos genes estimulados pelo interferon, ocorre o aumento da gravidade das infecções virais em pacientes com FC, quando comparados com controles sem FC (48).

Os agentes bacterianos mais comuns que acometem paciente com FC são: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e a *Burkholderia cepacia* (*B cepacia*) (42,47). No decorrer da vida dos pacientes com FC, ocorrem infecções e exacerbações pulmonares recorrentes e, ao longo do tempo, os organismos identificados em seu trato respiratório se modificam. Em crianças mais novas, são frequentes infecções por *Staphylococcus aureus*, enquanto que nos pacientes com idade mais avançada e adultos é comum as infecções por *P. aeruginosa*, *Achromobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* e espécies do complexo *B cepacia* (48,49).

A *P. aeruginosa* é um importante patógeno gram-negativo, comumente encontrado em água doce, frequentemente adquirida por fontes ambientais, cresce

principalmente como aeróbio, podendo sobreviver também em condições anaeróbias (42,48). Devido a sua característica transmissibilidade ambiental é necessário a segregação dos pacientes em clínicas e centros especializados de FC para evitar sua disseminação (50).

A *P. aeruginosa* é a bactéria colonizadora mais comum em pacientes portadores de FC. Inicialmente as infecções ocorrem de forma transitória no trato respiratório desses pacientes, mas posteriormente tornam-se colonizadoras permanentes por ocorrerem adaptações desses agentes bacterianos em sua estrutura e fisiologia. Por essa razão também aceleram a deterioração funcional pulmonar e contribuem para piora clínica. Uma forma mais grave e que confere uma maior cronicidade a infecção por essa bactéria é a *P. aeruginosa* mucoide, que tem como principal característica um invólucro polissacarídeo que a torna mais resistente à fagocitose e restringe a penetração de antibióticos (47).

A sobrevivência desse patógeno no pulmão dos pacientes com FC vai depender do equilíbrio entre os fatores de virulência bacteriana e da resposta imunopatológica produzida pelo hospedeiro, que na FC se caracteriza por uma resposta inflamatória exagerada e um ambiente rico em neutrófilos da FC (51). Tais fatores de virulência bacteriana supra citados são adaptações genéticas e/ou fenotípicas da bactéria ao meio e incluem a presença de flagelos, que a torna um organismo móvel, também possuem um sistema de secreção de toxinas que tem o objetivo de transpor as defesas do hospedeiro, podendo ocorrer também a formação de biofilme e outros fatores que facilitam a fixação dessa bactéria as células epiteliais do trato respiratório (42,48). Além disso essa bactéria é intrinsecamente resistente a alguns antibióticos beta lactâmicos e pode adquirir resistência antimicrobiana por meio de mutação cromossômica ou transferência horizontais de genes (48). Essa característica da *P. aeruginosa* traz um fator complicador importante quando se trata de pacientes com FC que são expostos a uma ampla variedade de antibióticos podendo precipitar ainda mais essa resistência (42).

No pulmão da FC, tais adaptações, conferem uma heterogeneidade dentro de uma população de *P. aeruginosa*, devido a diferentes condições presentes em diferentes áreas do trato respiratório, podendo se diversificar tanto fisiologicamente, quanto geneticamente ou até mesmo quanto nas distribuições espaciais nas vias aéreas. Tais diversificações adaptativas de variantes clonais, contribuem para diferentes aspectos da progressão da doença e da exacerbação pulmonar, sendo associada ao declínio acelerado da função pulmonar e mortalidade precoce. Para evitar esses resultados ruins as

infecções são geralmente tratadas de forma agressiva na tentativa de erradicar os organismos das vias (48).

Outra complicação sugerida na infecção por *P. aeruginosa* diz respeito a troca de material genético entre dois organismos vivos, como por exemplo a possibilidade de abrigar ilhas de genoma altamente homólogos aos encontrados em *Burkholderia sp.* Além disso a *P. aeruginosa* também interage com outras bactérias na forma de competição, antagonismo e simbiose, afetando estrutura e função da microbiota das vias aéreas (42).

Portanto, tanto os efeitos da resposta imune disfuncional do hospedeiro quanto a plasticidade genética da *P. aeruginosa*, torna-o um patógeno muito perigoso na FC, capaz de escapar de diversos estresses antimicrobianos e imunológicos inatos, causando danos ao órgão alvo, acelerando ainda mais o declínio da função pulmonar do paciente, podendo levar a insuficiência pulmonar e morte (51).

Quanto à infecção bacteriana por *Staphylococcus aureus*, devemos mencionar que esta bactéria pode ser resistente ou sensível a uma gama de antibióticos, dentre eles a meticilina e oxacilina. No caso dessa bactéria, a resistência à meticilina/oxacilina está associada a piores desfechos clínicos na FC (33).

O *Staphylococcus aureus* é um coco gram-positivo, normalmente aeróbio e, anaeróbio facultativo, isolado geralmente de narinas anteriores e dobras cutâneas. Principais fatores de virulência em *Staphylococcus aureus* incluem a toxina leucocitolítica Panton-Valentine leucocidina, pequenas variantes de colônias e biofilme, os quais podem contribuir para infecções pulmonares necrosantes, o aumento da resistência antimicrobiana e aceleração da doença pulmonar (48).

A piora da função pulmonar, a desnutrição, o aumento da resposta inflamatória das vias aéreas e a coinfeção por *P. aeruginosa* são consequências da infecção precoce das vias aéreas inferiores de crianças pequenas com FC, fatores esses que contribuem para a morbidade dessa população (48,52).

O *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (do inglês, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) costuma acometer com mais frequência adultos jovens e sua infecção crônica tem sido associada ao declínio acelerado da função pulmonar, aumento da frequência de hospitalizações e mortalidade precoce (48,53). Em um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, realizado nos Estados Unidos, (53) que estudou a segurança e eficácia de um tratamento abrangente e agressivo para erradicação da infecção por MRSA com antibióticos orais e tópicos durante 28 dias em

pacientes com FC, foram demonstrados as dificuldades e o desafio que é encontrado para erradicar esse patógeno. Visto que o estudo concluiu que uma vez desenvolvida infecção persistente por MRSA, mesmo após tratamento agressivo, metade dos pacientes atingiram um status de cultura negativa ao final do tratamento, mas que não foi sustentado um mês a três meses depois.

O complexo *B. cepacia* corresponde a um grupo de mais de 80 espécies relacionadas, sendo a *B. multivorans* e a *B. cenocepacia* as mais frequentes na FC (33,54). A infecção por organismos do complexo *B. cepacia* na FC geralmente causa deterioração pulmonar rápida e progressiva, associada a agudizações mais frequentes, com necessidades de maior número de internações. Esses microrganismos normalmente são resistentes a muitos antibióticos (47). Nos quadros mais graves pode ocorrer a síndrome cepácia, a qual consiste na deterioração clínica rápida e evolução fulminante para pneumonia necrosante, insuficiência respiratória e sepse (33,49,54).

O complexo *B cepacia* compreende bacilos gram-negativos não fermentadores que podem ser adquiridos no meio ambiente, no solo ou por meio de plantas ou ainda de pessoa para pessoa. Estas bactérias crescem em condições aeróbicas e o seu poder de virulência é alto com fatores que facilitam a fixação nas células epiteliais, como produção de proteases extracelulares, genes *quórum sensing* que facilitam a formação de biofilme e um sistema de secreção tipo III que promove a invasão celular e consequente dano tecidual. As espécies do complexo *B cepacia* são intrinsecamente resistente a várias classes antimicrobianas (48,49). Embora possam ser infecções transitórias, em sua maioria não podem ser erradicadas (49).

Dentre as espécies do complexo, a *Burkholderia cenocepacia* é a que se associa a piores desfechos clínicos na FC, incluindo declínio acelerado da função pulmonar e aumento da mortalidade antes e após o transplante pulmonar (48,49).

As infecções fúngicas também podem ocorrer na FC, o *Aspergillus fumigatus* e outras espécies de *Aspergillus spp.* São os mais encontrados. Os pacientes com FC também podem apresentar aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), apresentando obstruções em forma de rolhas de secreção, obstrução grave e bronquiectasia (47,48). A sintomatologia inicial na FC é caracterizada principalmente pela tosse, de forma intermitente. A sibilância e o desconforto respiratório, podem muitas vezes acompanhar a tosse. Podendo ocorrer também, sintomas de pansinusite, tais como obstrução nasal, sensação de peso na face e cefaleia. Com o passar do tempo a tosse se torna mais frequente e esse episódios tendem a durar mais do que o esperado em uma patologia

aguda. Aos poucos a tosse passa a ser produtiva e persistente, o que caracteriza a doença pulmonar crônica e supurativa. O escarro espesso, pode assumir aspecto purulento, amarelo ou esverdeado, principalmente na ocorrência das exacerbações, com piora da tosse, aumento da produção de escarro, acompanhados de dispneia, redução do apetite e perda de peso (47).

Como exposto anteriormente as bactérias mais comuns na FC tendem a se tornar crônicas e, ao longo do tempo, pode surgir resistência a uma ampla gama de antibióticos (50). Desta forma as exacerbações se tornam cada vez mais frequentes e mais graves com a progressão da doença. As infecções crônicas e recorrentes causam intensa resposta inflamatória, e seus produtos causam lesões no tecido pulmonar do hospedeiro. Este processo supurativo crônico resulta em lesões pulmonares permanentes e no comprometimento das trocas gasosas devido a distúrbios de ventilação perfusão. O comprometimento funcional pulmonar começa com obstrução de vias aéreas e aprisionamento de ar, em estágios mais avançados da doença pode ocorrer fibrose pulmonar intersticial, as áreas do pulmão obstruídas por rolhas não conseguem ser ventiladas apesar de perfundidas, aumentando o espaço morto funcional. A gravidade da hipoxemia vai refletir o estado funcional pulmonar (47). O declínio progressivo da função pulmonar e à insuficiência respiratória posterior, principal causa de mortalidade na FC, estão associadas a infecções respiratórias recorrentes (48).

### **2.4.3 Manifestações endócrinas**

O diabetes relacionado a FC (DRFC) é a manifestação endócrina predominante na doença. Trata-se de um diabetes próprio da FC, diferentes do diabetes melito do tipo I e do tipo II. No DRFC as principais complicações são o declínio progressivo da função pulmonar e a piora do estado nutricional, enquanto no diabetes do tipo I e II são as nefropatias e doenças cardiovasculares. Sua prevalência tende a aumentar com o avanço da idade, sendo mais da metade da população adulta da FC atingida por essa patologia (55).

Para o seu diagnóstico são utilizados parâmetros do diabetes do tipo I e II. Através do teste oral de glicose e/ou um teste de glicose sanguíneo em jejum, na triagem periódica, a partir dos 7 anos de idade, ou na necessidade por suspeita de DRFC. No teste oral de glicose de 2 horas é considerado DRFC um nível de glicose

maior ou igual a 200mg/dl. No teste sanguíneo de jejum é considerado DRFC um nível de glicose maior ou igual a 126mg/dl (56).

As principais características do DRFC estão relacionadas com a perda parcial ou disfunção das ilhotas pancreáticas levando a deficiência, mas não ausência, de secreção de insulina. O aumento periódico da inflamação crônica durante as repetidas infecções, resultando em níveis flutuantes de resistência à insulina e o aumento do gasto energético o qual exige um aumento ainda maior da ingestão calórica para manter o peso e o estado nutricional adequado (55).

A etiologia do DRFC é multifatorial. A própria fibrose pancreática extensa e infiltração de gordura, com destruição do pâncreas exócrino e perda de em torno de 50% das ilhotas pancreáticas, está presente na maioria dos pacientes com FC e pode ser apontada como uma das contribuições ao desenvolvimento do DRFC. O CFTR anormal está associado à disfunção das células beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina no nosso corpo, diretamente através do processo de secreção da insulina ou indiretamente por meio da inflamação. O defeito do CFTR também pode contribuir para a secreção desregulada de glucagon pelas células alfa do pâncreas na FC. Na inflamação, citocinas pró inflamatórias podem causar prejuízo tendo como alvo específico as células beta do pâncreas ou simplesmente por fazerem parte da resposta sistêmica generalizada. A falha no sistema hormonal do eixo da incretina (polipeptídeo insulínico dependente de glicose - GIP) e do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP1) também podem fazer parte da etiologia da DRFC. Esses são hormônios intestinais liberados em resposta à ingestão de nutrientes, especialmente carboidratos. Eles também são responsáveis pela liberação de insulina, inibição de glucagon e somatostatina, manutenção da massa de células beta, retardo do esvaziamento gástrico e supressão do apetite (55).

Na FC a prioridade do tratamento é a manutenção da função pulmonar e do estado nutricional, por isso existem diferenças na orientação do tratamento dessa doença quando comparada aos outros tipos de diabetes, sendo umas das principais prioridades a manutenção do estado nutricional adequado no DRFC (55–57).

A terapia com insulina é a recomendação para o tratamento do DRFC. A insulina é um hormônio anabólico, ou seja, de construção e aumento de tecido muscular principalmente, portanto a deficiência da insulina resulta não apenas na hiperglicemia, mas na perda de massa muscular e estoques de proteína e ainda induz um estado catabólico, de quebra e gasto energético-proteico. A sua falta também é responsável

pelo aumento do conteúdo glicêmico do líquido da superfície das vias aéreas e aumento da colonização bacteriana causando uma maior suscetibilidade a infecção pulmonar. Cabe salientar que a única complicação do tratamento com insulina é a hipoglicemia (55,56).

A dieta deve permanecer uma dieta apropriada para fibrose cística, com alto teor calórico, alto teor de sal, alto teor de gordura e sem restrição de carboidratos. A instrução sobre o ajuste da insulina de acordo com a quantidade de carboidrato ingerido é recomendada, em vez de um plano de refeições com quantidades fixas de carboidratos e calorias. É importante salientar que a perda de peso e a restrição alimentar não retardam a progressão da doença, visto que a deficiência da secreção da insulina não é corrigida, por isso essa prática não é uma recomendação para a DRFC (55).

#### **2.4.4 Outras características clínicas**

A maior longevidade dos pacientes com FC levou a uma maior prevalência de manifestações extrapulmonares relacionadas à doença. Uma dessas manifestações é a hepatopatia da FC, sua prevalência atualmente é próxima de 40% e é responsável por 2 a 5% da mortalidade geral por FC, sendo identificada como a terceira causa de morte não pulmonar mais comum e mais importante nesses pacientes (58). As mutações na proteína CFTR que levam à secreção prejudicada de Cl<sup>-</sup>, também no fígado, levam ao desenvolvimento de bile viscosa com fluxo e alcalinidade reduzidos, as consequências são uma fibrose biliar focal do fígado que progride para cirrose biliar multilobular do órgão (1,54). Além disso outras complicações secundárias, como infecções crônicas, terapêutica ou um processo ainda não compreendido podem ser responsáveis pela doença hepática (54). A doença hepática da FC se desenvolve geralmente entre 5 e 10 anos de idade e sua incidência aumenta 1% a cada ano podendo chegar a 10% aos 30 anos (1,54). Na idade adulta progride para hipertensão portal e insuficiência hepática, com sangramento de varizes esofágicas, que são tratadas como de costume na população geral, incluindo indicação do transplante hepático. A esteatose hepática e a colelitíase são outras manifestações hepáticas que podem ocorrer na FC em uma prevalência de 25-60% e 15%, respectivamente (29).

A hemoptise, sangramento oriundo das vias aéreas e dos pulmões, é outra complicação comum em adultos com doença pulmonar brônquica mais grave (1). Porém a quantidade de sangramento pode variar desde a presença de meras estrias de sangue

no escarro até um sangramento maciço com risco de vida. Este último ocorre em uma minoria de pacientes com FC, com uma incidência anual de 1%, é uma complicação grave e potencialmente fatal dessa doença (1,59). Além disso a hemoptise em pacientes com FC foi associada a um declínio mais rápido da função pulmonar, a necessidade de acelerar a indicação para o transplante pulmonar e ao aumento da mortalidade. As artérias brônquicas são as principais responsáveis em mais de 90% dos casos de hemoptise. Este sistema vascular normalmente quiescente sofre notável hipertrofia, colateralização e angiogênese antes do início da hemoptise (59). O tratamento também vai modificar de acordo com a quantidade de sangramento, desde a antibióticos orais e hemostáticos orais ambulatoriais à necessidade de internação para embolização (ressecção ou ligadura das artérias brônquicas) (1).

Quanto ao envolvimento do trato respiratório superior, a rinosinusite crônica e a polipose nasal são altamente prevalentes, envolvendo cerca de um terço dos pacientes com FC. Este envolvimento pode ser assintomático ou pode ser sintomático com a presença de secreção, congestão nasal ou distúrbios olfatórios, contribuindo para a morbidade significativa da doença pulmonar. A cooperação do otorrinolaringologista no manejo desta situação clínica é fundamental. Nos pacientes sintomáticos menos graves geralmente são utilizados irrigações salinas isotônicas e glicocorticóides tópicos intranasais. O tratamento cirúrgico fica reservado para os casos mais graves e para aqueles candidatos ao transplante pulmonar. O tratamento cirúrgico deve garantir que os seios maxilar, frontal, esfenoidal e etmoidal sejam amplamente abertos, para evitar a retenção de muco e recolonização bacteriana, irrigações nasais diárias meticulosas no pós-operatório e uso apropriado de antibióticos tópicos direcionados à cultura são necessário (1,60).

A ausência bilateral congênita dos canais deferentes com azoospermia obstrutiva resultante é responsável pela infertilidade masculina em 97% dos pacientes com FC. Faz parte da etiologia dessa manifestação a baixa expressão do CFTR no epitélio epididimal em fetos humanos portadores de mutações CFTR nas primeiras semanas de gestação, resultando na produção de muco altamente viscoso por células epiteliais do trato genital masculino. Esse muco, por sua vez, causa o bloqueio dos canais deferentes durante o desenvolvimento embrionário, fazendo com que ele desnature ou mesmo se deteriore. Um exame de espermograma deve ser realizado para confirmação, por volta dos 13-14 anos de idade. A maioria dos paciente tem ausência bilateral congênita dos canais deferentes com função espermatogênica normal, de forma que seus cônjuges



podem ser inseminadas por meio de extração de espermatozóide de tecido testicular ou por injeção intracitoplasmática de espermatozoide (61).

A desidratação aguda hiponatrêmica ocorre geralmente em épocas de muito calor, mais comum em crianças muito pequenas, devido a perda de eletrólitos no suor. As manifestações clínicas incluem anorexia, vômitos e perda de peso, em casos graves distúrbios de consciência e convulsões (29).

Na FC a osteoporose, doença óssea metabólica, geralmente é consequência da desnutrição e da deficiência de vitamina D, sendo detectada em 20 a 35% dos adultos. Podendo levar a hipercurvatura da coluna torácica e ao risco de fraturas vertebrais e das costelas, afetando negativamente a ventilação das vias aéreas. Por isso as diretrizes de FC recomendam uma avaliação da densitometria óssea em todos os pacientes a partir dos 18 anos e, aos 8 anos de idade se os seguintes fatores de risco significativos estiverem presentes (baixo peso corporal, maior comprometimento da função pulmonar, uso crônico de glicocorticoides, puberdade tardia ou fraturas). O tratamento com cálcio, vitamina D e K, bisfosfonatos e exercícios físicos são necessários na presença de osteopenia ou osteoporose, o monitoramento com a repetição do exame de densitometria óssea se faz a cada 2 a 4 anos e a cada ano, respectivamente (62).

A síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS) é uma complicação causada pela estase de material fecal viscoso que se combina com o muco espesso e pegajoso produzido nos intestinos de pessoas com FC, formando uma massa na parte distal do intestino delgado. Essa massa pode bloquear parcialmente o intestino (DIOS incompleto) ou bloquear completamente o intestino (DIOS completo) (63). Mais comumente ocorre em indivíduos com insuficiência pancreática e sua prevalência é de aproximadamente 10% dos pacientes. Os sintomas podem variar desde a perda do apetite e dor no quadril direito até íleo avançado, afetando a qualidade de vida e inclusive aspectos do tratamento da FC, como a fisioterapia respiratória, exercícios, sono e estado nutricional. O tratamento varia de acordo com a gravidade da manifestação, nas formas mais leves, podem ser tratados com hidratação, aumento da proporção de fibras da dieta, mucolíticos orais e aumento das enzimas pancreáticas. Nos casos mais graves pode ser necessário a exclusão do íleo cirurgicamente (1,59).

A doença do refluxo gastroesofágico ocorre principalmente em consequência da tosse e durante a fisioterapia respiratória, é descrita em até 80% dos adultos com FC. Alguns pacientes podem ser assintomáticos, porém outros podem se queixar de

epigastria, pirose, vômitos, disfagia e anorexia. O exame e o tratamento para o refluxo gastroesofágico em pacientes com FC não difere da população em geral (1).

## 2.5 BASES DO TRATAMENTO

É muito importante que esses pacientes sejam tratados em centros especializados em diagnóstico e tratamento da FC onde há atuação de uma equipe multiprofissional. A composição da equipe multiprofissional ideal para 100 adultos com FC recomendada seria composta por 4 médicos, 2 enfermeiras especializadas, 2 fisioterapeutas, um nutricionista, um psicólogo, um assistente social, um farmacêutico, um secretário e um coordenador de banco de dados. Devido todo o espectro de manifestações da FC, existe a necessidade de consultoria com outras especialidades que possam prestar auxílio nesse cuidado (23,29).

Os três pilares do tratamento dos pacientes com FC incluem o tratamento agressivo com antibióticos nas infecções respiratórias recorrentes; a fisioterapia respiratória para melhora da obstrução das vias aéreas; e o suporte nutricional com dietas hipercalóricas juntamente com reposição enzimática e de vitaminas lipossolúveis (29).

A escolha do tratamento agressivo com antibióticos intravenosos é guiada pela cultura microbiológica prévias das secreções respiratórias. Doses mais altas de antibióticos são usadas por mais tempo do que na população geral, sendo um padrão de duração de tratamento de uma exacerbação em torno de 14 dias. Podendo se estender para 21 dias ou diminuir para 10 dias dependendo da gravidade do comprometimento pulmonar e da exacerbação. Geralmente uma combinação de antibióticos inalatórios, orais e intravenosos podem ser utilizados. Também são utilizados medicamentos mucolíticos responsáveis por reduzir a viscosidade das secreções e por melhorar função pulmonar, reduzindo a frequência das exacerbações, além da solução salina hipertônica que aumenta o transporte mucociliar (3,40,50).

A fisioterapia é normalmente realizada duas a três vezes ao dia. A educação do paciente em relação às técnicas de inalação é essencial para que ocorra a deposição adequada dos medicamentos inalados. Além disso, existem técnicas variadas de fisioterapia eficazes de desobstrução das vias aéreas que permitem a independência dos pacientes, de forma que o fisioterapeuta deve realizar uma abordagem individualizada para esta orientação. O exercício físico deve ser incluído no tratamento com o objetivo

de melhorar a mobilidade torácica, o ganho de massa muscular e a manutenção da boa postura (23,50).

O tratamento e prevenção da desnutrição é um suporte básico para os pacientes com FC, portanto a ingestão calórica recomendada é aumentada, ficando entre de 110 a 200% da *Recommended Dietary Allowances* (RDA - ingestão dietética recomendada) a qual é prevista de acordo com idade, sexo, peso, altura e fator atividade/injúria (64–66). Um teor aumentado de lipídios é necessário, em torno de 35-40% do valor energético total do dia (64). Uma recomendação específica do teor de proteínas ainda não foi estabelecido, porém a dieta se torna hiperproteica devido o aumento calórico total necessário (67). Outras medidas para aumentar o suporte nutricional incluem suplementos nutricionais hipercalóricos líquidos e ou em pó administrados por via oral ou dietas enterais hipercalóricas e hiperproteicas administradas por via sonda nasoenteral ou gastrostomia. A suplementação de NaCl também é recomendada através de uma alimentação com maior teor de sal, soro caseiro, isotônicos ou NaCl em cápsulas de gelatina. A proporção de Na<sup>+</sup> e concentração de creatina na urina deve estar entre 17-52mmol/mmol (3,29). A suplementação das vitaminas lipossolúveis ADE e K também faz parte do tratamento nutricional, e pode estar disponível através de polivitamínicos comerciais orais. Podendo ser administrada também de acordo com os níveis séricos. A reposição enzimática na IPE tem sido muito importante para a recuperação nutricional, enzimas pancreáticas de alta qualidade (cápsulas de gelatina, com microesferas, que tem seu revestimento resistente ao ácido clorídrico do estômago, sendo absorvidas via entérica) ajudam a melhorar a absorção dos macronutrientes, em especial lipídios e proteínas, além das vitaminas lipossolúveis citadas acima (29,44). Na presença do DRFC a terapia com insulina é recomendada e a dieta apenas limita as quantidades de açúcares de forma livre que precisam ser substituídos por gordura, o aumento do teor de fibras para melhor controle glicêmicos também é uma recomendação (55–57).

Recentemente, foram desenvolvidas drogas moduladoras da CFTR, que atuam na proteína CFTR. Estes moduladores não corrigem as mutações no gene, mas agem na CFTR pós-transcricionalmente. Tratam-se de tratamentos que operam na causa da doença, e não apenas nas consequências. As novas drogas moduladoras da função da CFTR que estão habitualmente disponíveis são os potenciadores (que aumentam a função da proteína) e os corretores (que interferem no processamento proteico e resultam em aumento da expressão da proteína na superfície apical das células). Em

2012. o primeiro medicamento a atuar sobre a CFTR na FC foi o Ivacaftor (Kalydeco), um potencializador da proteína CFTR estudado inicialmente na mutação G551D e, posteriormente, estudado em outras mutações classificadas entre as categorias III e IV. O Ivacaftor é chamado de potencializador da proteína CFTR, por atuar na melhora da sua função (29). Esse tratamento foi associado a melhora dos níveis de cloreto no suor, diferença de potencial nasal, aumento médio do VEF<sub>1</sub> % do previsto em 8,7% de forma significativa e melhora do estado nutricional (3,40,41,50). Em 2015 foi registrada uma combinação do Ivacaftor e Lumacaftor (Orkambi). O Lumacaftor é um corretor da proteína CFTR, ou seja, aumenta a quantidade da CFTR na membrana celular (29). Essa combinação também aumentou significativamente o percentual de VEF<sub>1</sub> previsto e ainda foi associada a menores taxas de exacerbações pulmonares, hospitalizações e uso de antibióticos intravenosos (32). Em 2018 uma segunda combinação apareceu, o Tezacaftor e Ivacaftor (Symdeco) e, muito recentemente, uma terapia de combinação tripla, o Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor (Trikafta) foi aprovada para o tratamento de pelo menos uma mutação F508del. Essa última descoberta por sua vez trouxe benefícios ainda maiores e significativos para a melhora da função pulmonar acrescentando 14 pontos no VEF<sub>1</sub> % do previsto, na concentração de cloreto no suor, exacerbações pulmonares e qualidade de vida (32). Muito embora sua disponibilidade seja limitada atualmente (1).

## 2.6 DOENÇA PULMONAR AVANÇADA E TRANSPLANTE PULMONAR

Apesar de todo o avanço no manejo e tratamento da FC, os indivíduos com a doença ainda evoluem precocemente para o óbito, sendo a doença pulmonar o maior determinante do prognóstico (68). A opção de transplante pulmonar surge na doença pulmonar muito avançada (69). É sempre difícil prever a sobrevida no paciente com FC e doença pulmonar avançada, pois nenhum fator isolado é suficiente para prever a mortalidade. Historicamente, os valores do VEF<sub>1</sub> e a taxa de declínio da função pulmonar têm sido os preditores mais úteis de sobrevivência. Porém, outros fatores têm se associado à mortalidade: distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos menor que 400 m, uma pressão sistólica da artéria pulmonar maior que 35 mmHg, hipóxia, hipercapnia, idade, estatura, microbiologia respiratória, número de hospitalizações e número de cursos de antibióticos endovenosos (68–70).

A *Cystic Fibrosis Foundation* recomenda os seguintes critérios clínicos para referenciar precocemente a população adulta de FC para o transplante de pulmão: VEF<sub>1</sub> <50% do previsto e diminuindo rapidamente (>20% de redução do VEF<sub>1</sub> em 12 meses) ou VEF<sub>1</sub> <40% do previsto com marcadores de sobrevida reduzidos (IMC <18 Kg/m<sup>2</sup>, >2 exacerbações por ano que requerem antibióticos IV ou 1 exacerbação que requer ventilação positiva, independente do VEF<sub>1</sub>, hemoptise maciça >240ml que requer admissão na unidade de terapia intensiva, embolização da artéria brônquica ou pneumotórax) ou o VEF<sub>1</sub> <30% do previsto. As indicações para transplante de pulmão independente do VEF<sub>1</sub> incluem: a distância percorrida em metros <400m no teste da caminhada de 6 minutos ou hipoxemia ou hipercarbia (P<sub>a</sub> CO<sub>2</sub> >50mmHg, na gasometria arterial ou hipertensão pulmonar (pressão sistólica >50mmHg no ecocardiograma ou evidência de disfunção ventricular direita na ausência de jato regurgitante tricúspide) (68).

As contraindicações absolutas e relativas para o transplante pulmonar em pacientes com FC são controversas e dependem dos centros de transplante. Geralmente, os centros mais experientes avaliam caso a caso e tendem a aceitar as barreiras potencialmente modificáveis ou controláveis (69). Mais comumente, as contraindicações relativas são aquelas que sozinhas não são capazes de contraindicar o transplante pulmonar, mas que quando junto de outras barreiras podem vir a contraindicar a cirurgia. Algumas delas são o estado nutricional, controle do DRFC, inatividade física ou descondicionamento, má adesão ao tratamento, problemas de saúde mental, uso de substâncias e fatores psicossociais (68). Alguns fatores já considerados como contraindicações absolutas são a presença das bactérias multirresistentes como por exemplo a *B cepacia*, pois os resultados de pacientes com FC e bactérias pan-resistentes submetidos a transplante pulmonar são piores em comparação geral de sobrevivência com aqueles portadores de organismos sensíveis. Porém, os resultados são semelhantes aqueles pacientes submetidos a transplante pulmonar que não possuem o diagnóstico de FC. Outros fatores como procedimentos cirúrgicos torácicos para correção de pneumotórax de repetição, uso da ventilação mecânica, doença hepática grave da FC e cirrose, foram anteriormente considerados contraindicações absolutas, mas com a melhoria das técnicas cirúrgicas e gerenciamento perioperatório meticuloso, bem como o advento da membrana de oxigênio extracorpórea, utilizada como uma ponte para o transplante de pulmão e um melhor controle da doença hepática, não

demonstraram aumento nas complicações perioperatórias ou de sobrevivência após transplante de pulmão em centros experientes e com recursos adequados (69).

O encaminhamento precoce e uma boa transição do cuidado entre as equipes de FC e de transplante pulmonar são necessários para garantir que os pacientes cheguem a tempo e não morram na lista de transplante ou no pós-operatório imediato decorrente da doença pré-operatória grave e ainda se abre a possibilidade para que o paciente e rede de apoio (família) possam se preparar do ponto de vista médico, psicossocial, nutricional e muitas vezes financeiramente (68).

A melhora da sobrevida dos pacientes transplantados para FC foi demonstrada por um estudo (71) o qual dividiu os indivíduos em 2 períodos de tempo: 1992–2002 a sobrevivência em 1, 3, 5 e 10 anos foi de 61,5%, 50%, 50% e 37%, respectivamente, para pacientes transplantados durante esse primeiro período. No período entre 2003–2011 foi de 78,9%, 70,9%, 60% e 42%, respectivamente. A sobrevida média para o primeiro período foi de 5,7 anos enquanto que para o segundo período foi de 7,3 anos. Ainda foi demonstrado que O IMC pré-operatório não pareceu afetar significativamente a sobrevida global da série.

Outro estudo (72) analisou a sobrevida no pós transplante de pulmão *versus* aqueles pacientes FC que não foram submetidos ao transplante de pulmão. Comparados em um mesmo período, a sobrevivência para toda a amostra foi de 86,3 x 3,9% em 1 ano, 73,7 x 5,1% em 3 anos, 68,2 x 5,6% em 5 anos e 62,5 x 6,5% aos 10 anos. Revelando que o transplante pulmonar pode oferecer um verdadeiro benefício de sobrevida para pacientes com doença pulmonar FC em estágio terminal.

Em uma grande coorte do Reino Unido (73) que contou com 176 pacientes com FC submetidos a transplante de pulmonar, com idade média no momento do transplante de 26 anos e transplante pulmonar bilateral na maioria dos pacientes. Com 40% da amostra com DRFC no pré-transplante, com infecções polimicrobiana com uma grande variedade de patógenos, incluindo o complexo *B. cepacia*. Foram encontrados uma melhora do VEF<sub>1</sub> de uma mediana pré-transplante de 0,8 litros (21% do previsto) para 2,95 litros (78% do previsto) 1 ano após o transplante. A taxa de rejeição aguda foi de 41% no primeiro mês. A sobrevida encontrada foi de 82% em 1 ano, 70% em 3 anos, 62% em 5 anos e 51% em 10 anos. Pacientes com infecção por complexo *B. cepacia* tiveram resultados piores e representaram a maioria dos que tiveram morte séptica. A síndrome de bronquiolite obliterante e a sepse foram causas comuns de morte.

Os adultos com FC com indicação principal para o transplante pulmonar experimentam uma melhor sobrevida, em longo prazo, do que as outras indicações principais. Esses resultados ocorrem no contexto de uma sobrevida global melhorada para esses pacientes. O número de adultos submetidos a transplante de pulmão para FC aumentou e o número de crianças com FC recebendo transplante de pulmão diminuiu durante os períodos de 2005 a 2009 e de 2010 a 2014. Isso pode ter ocorrido devido a melhora do cuidado na FC e a introdução de novas terapias modificadoras da doença, resultando em um melhor manejo da função pulmonar em pediatria e prolongando a indicação para o transplante nessa faixa etária. Pacientes adultos de 2 grupos de idade (18 a 39 anos e  $\geq 40$  anos) submetidos a transplante por doença pulmonar associada à FC tiveram uma sobrevida melhor do que os receptores de transplantes pediátricos. E os receptores adultos de pelo menos 40 anos de idade tiveram uma maior sobrevida do que os adultos mais jovens. Além disso, a sobrevida no grupo de adultos mais velhos melhorou significativamente durante a última década, enquanto a sobrevida nos grupos de adultos mais jovens e pediátricos permaneceu sem mudanças significativas. Embora adolescentes e crianças com FC também tenham obtido melhora da sobrevida em comparação com outra indicação de transplante (74). O que também pode explicar uma tendência para uma melhor sobrevida em longo prazo observada em pacientes adultos com FC é que pacientes pediátricos com FC geralmente apresentam pior estado pré-transplante, necessitam de circulação extracorpórea com mais frequência e apresentam maior incidência de diabetes pós transplante e infecções (75).

Ainda cabe ressaltar que a sobrevida após o transplante de pulmão nos pacientes portadores de FC foi melhor (3 meses e 1 ano após o transplante), quando comparados com aqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica, retransplantados, doenças intersticiais não idiopáticas, pneumonia intersticial idiopática e deficiência de alfa 1 antitripsina. Além disso, deve ser lembrado que os pacientes com FC podem ser candidatos a serem receptores para transplantes de múltiplos órgãos e retransplante, por serem mais jovens (76).

### 3 EXACERBAÇÃO

Um dos eventos clínicos mais importantes no curso da doença pulmonar da FC é a exacerbação pulmonar aguda. Esses episódios provavelmente são resultados de uma relação complexa entre a defesa do hospedeiro e o processo infeccioso das vias aéreas. A resposta inflamatória contínua nas vias aéreas em conjunto com o aumento da concentração bacteriana foi documentada em muitos estudos como sendo a responsável por causar uma infiltração de neutrófilos persistente que leva à hiperativação do fator de transcrição nuclear-kappa B, o qual promove a super expressão de citocinas pró inflamatórias tais como a interleucina - 8 (IL-8), a interleucina-6 (IL-6), a interleucina - 1  $\beta$  (IL1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , leucotrieno B<sub>4</sub> - BT4) e elastase de neutrófilos livre (77–80). Esse desequilíbrio nos níveis de citocinas estimulam a produção hepática de proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (PCR), a qual foi mais extensamente estudada no contexto da exacerbação da FC. Embora seja um reagente de fase aguda não exclusivo da inflamação relacionada à FC, a PCR foi mais fortemente associada com a exacerbação, a menores valores de VEF<sub>1</sub> quando comparada a outros marcadores, além de a sua relação com a albumina podendo ser relacionada ao fator nutricional inflamatório (78,81).

Diante da cascata de reações inflamatórias sistêmica ocorre uma resposta catabólica contínua, que exerce efeito sobre a massa livre de gordura levando à redução da massa muscular esquelética e ao desgaste dos músculos inspiratórios. Portanto, os efeitos deletérios das condições inflamatórias, além de causar importante destruição pulmonar, também podem ser responsáveis pela piora do estado nutricional e da composição corporal, estes devendo ser considerados, visto que são indicadores de prognósticos de morbimortalidade entre pacientes com FC, e principalmente aqueles que experimentam mais frequentemente exacerbações pulmonares graves (81). Esses biomarcadores, foram significativamente associados à função pulmonar reduzida em pacientes com FC, independentemente da idade, tipo de infecção bacteriana, não diferindo se por *P aeruginosa* ou não, ou histórico de hospitalização, sugerindo que a inflamação sistêmica é um fator de risco independente para a progressão da doença na FC (80). Apesar desses mediadores inflamatórios diminuírem com o tratamento da exacerbação pulmonar, já foi muito bem documentado que os mecanismos pelos quais são responsáveis pela falha do tratamento envolvem os marcadores séricos de exacerbação como as citocinas pró inflamatórias, PCR e leucócitos e que quando



apresentam níveis mais elevados no início da exacerbação foram associados à falha na recuperação da função pulmonar (79,82).

Atualmente não existe consenso para o diagnóstico da exacerbação pulmonar, embora recomendações já tenham sido elaboradas por grupos e comitês internacionais anteriormente (21). Alguns instrumentos vem sendo utilizados ao longo dos anos como os critério de Fucks, a lista de verificação de doenças respiratórias agudas (*Acute Respiratory Illness Checklist - ARIC*), o questionário de sintomas respiratórios e sistêmicos (*Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire - RSSQ*) e o *Cystic Fibrosis Clinical score (CFCS)*(22,70).

O que geralmente define uma exacerbação pulmonar são um conjunto de sinais e sintomas combinados com dados laboratoriais e, principalmente, alterações na espirometria. Dentre esses critérios, a sintomatologia foi considerada mais preditiva de um evento de exacerbação pulmonar e os principais sinais e sintomas são: aumento da tosse, alteração do volume ou consistência do escarro, diminuição do apetite ou redução do peso, alteração no exame respiratório e frequência respiratória (77,78).

A taxa anual de exacerbação pulmonar aguda grave é considerada um marcador importante de gravidade da doença, podendo ser utilizada como variável de ajustes, para sobrevida em muitos estudos. Está diretamente relacionada a função pulmonar diminuída em longo prazo, sendo adicionada ao escore de alocação de pacientes em lista de transplante pulmonar. A exacerbação pulmonar também é utilizada para avaliar novas medidas de resultados como tomografia computadorizada de alta resolução de tórax e é essencial para a aprovação de uma série de terapias novas pelas agências de medicamentos (77).

Diante desse contexto complexo, o tratamento de uma exacerbação pulmonar infecciosa grave acaba sendo heterogêneo. De uma forma geral, os aspectos chave de tratamento incluem antibióticos orais, inalados e intravenosas em várias combinações, adicionadas às outras abordagens de tratamento como identificação e monitoramento do DRFC, fisioterapia para higiene das vias aéreas, uso de agentes mucolíticos, suporte nutricional e redução dos riscos de aquisição de novos organismos (83,84). Outros fatores que podem influenciar o tratamento da exacerbação da FC são os resultados da cultura de espécimes do trato respiratório desses pacientes que podem apresentar desafios ao laboratório de microbiologia, devido à alta viscosidade da amostra, à natureza polimicrobiana das infecções e ao crescimento bacteriano lento. A qualidade

da amostra também pode influenciar, visto que alguns pacientes da FC não conseguem expectorar adequadamente (77).

A duração média do tratamento hospitalar com antibióticos intravenosos também é muito discutida e há uma grande variação. Um tratamento tardio ou abaixo do ideal pode ser responsável pela não recuperação completa da função pulmonar basal (83). Além disso, deve-se observar que o VEF<sub>1</sub> muito baixo, sexo feminino, história de exacerbações frequentes e culturas do escarro com identificação de *P aeruginosa* foram associadas à necessidade de maior tempo de tratamento (85).

A prevenção da exacerbação pulmonar na FC assume importância capital, já que pode evitar novas lesões pulmonares e maior declínio da taxa de função pulmonar. A identificação precoce de sintomas e sinais de deterioração clínica da doença pela equipe multidisciplinar é fundamental (84). Além disso, para ajudar na identificação precoce de uma exacerbação pulmonar da FC há a necessidade urgente da identificação de biomarcadores clinicamente relevantes e capazes de definir as relações entre inflamação, exacerbação e declínio da função pulmonar (86). A inflamação sistêmica pode ser um alvo terapêutico específico em pacientes com FC, por refletir e provavelmente fazer uma ligação entre os componentes pulmonares e as comorbidades extra pulmonares, incluindo DRFC, doença hepática, doença intestinal e doença óssea (87).

#### **4 NUTRIÇÃO E EXACERBAÇÃO PULMONAR DA FIBROSE CÍSTICA**

A relevância da manutenção do estado nutricional adequado com consequente repercussão clínica na função pulmonar e no prognóstico da doença para pessoas portadoras de FC está bem instituída (10,88,89).

De acordo com o último REBRAFC 2018 a população adulta se encontrava com o IMC médio de 21,39Kg/m<sup>2</sup>, de risco nutricional. Observa-se ainda que a evolução dos percentis medianos de peso, estatura e IMC decrescem quanto mais velho é o indivíduo (4). A desnutrição ainda está presente em uma dimensão significativa de pacientes, com uma queda do estado nutricional principalmente no período de transição da infância para a vida adulta, ressaltando a necessidade de melhorias na nutrição para essa população (67).

A desnutrição na FC é o resultado de um desequilíbrio entre a demanda (gasto energético aumentado e catabolismo) e a ingestão energética insuficiente, adicionado das complicações clássicas da doença as quais aumentam as perdas nutricionais (67,88).

O aumento das demandas está relacionado a um acréscimo no gasto energético de repouso devido doença pulmonar, IPE e defeito intrínseco do CFTR, podendo ser ainda maior durante episódios de exacerbações pulmonares ou em caso de doença pulmonar em fase terminal (67,88–91).

A doença pulmonar contribui para um estado hipermetabólico sistêmico devido um ciclo de inflamação contínua característico da FC e independente do estágio da doença e da presença de bactérias nas vias aéreas (92). Acrescido de infecções recorrentes causadas pela colonização bacteriana crônica, com elaboração de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral, IL-1 e IL-6, que aumentam o gasto energético. Além disso, na população mais velha a progressão da doença pulmonar com aumento da obstrução ao fluxo de ar e hiper insuflação, também são responsáveis por aumentar o custo energético para oxigenação e ventilação (88). Alguns estudos observaram que pacientes adultos, após antibioticoterapia intravenosa para uma exacerbação pulmonar apresentaram uma redução das respostas inflamatórias e metabólicas e paralelamente essas alterações foram associadas a uma melhora da função pulmonar, uma redução do gasto energético de repouso e aumento de peso corporal (87,93).

Muitos mediadores inflamatórios, através da proteólise ou do estresse oxidativo, são capazes de induzir o aumento da degradação de proteínas intracelulares podendo ser

os principais responsáveis por anormalidades nutricionais, fraqueza muscular periférica e prejuízo funcional dos músculos respiratórios prevalentes em adultos com FC e um preditor independente de mortalidade (67,94).

Os episódios agudos das exacerbações pulmonares graves da FC são caracterizados por um acentuado estado catabólico e um processo inflamatório característico, que ocorre inicialmente nos pulmões e que provavelmente se dissemine através da circulação sistêmica. Porém a inflamação sistêmica também pode ser o resultado da ação direta dos mesmos fatores etiológicos da própria FC. Com certeza os dois fatores podem coexistir. Em combinação com a perda de peso, redução do apetite e da atividade física, além do aumento da necessidade de insulina durante esse período. Todos esses aspectos podem contribuir para essas anormalidades nutricionais e disfunções musculares (94).

A redução parcial ou completa do apetite dificultando a ingestão adequada, em quantidade e qualidade, de nutrientes em pacientes com FC exacerbados está associada a diversos fatores: desobstrução inadequada das vias aéreas com produção exagerada de muco o qual frequentemente é engolido causando maior saciedade; uso de muitos antibióticos nesse período; refluxo gástrico esofágico que pode estar acompanhado de vômitos pós refeições; constipação ou diarreia; motilidade intestinal reduzida e aderência de muco de consistência alterada ao epitélio intestinal favorecendo um crescimento aumentado de bactérias, interferindo diretamente na absorção de nutrientes e indiretamente na anorexia (88).

A ingestão de alimentos também é mediada por muitos hormônios peptídicos por meio de sua ação nas vias hipotalâmicas. A leptina, a grelina e a insulina são os principais hormônios envolvidos na regulação do apetite. Porém os dados sobre seus níveis plasmáticos na FC são escassos e inconsistentes e ainda não está claro se existe uma desregulação em sua secreção que contribua para a diminuição do apetite e perda de peso para essa população (67).

As perdas nutricionais por má absorção na FC permanecem prejudiciais ao estado nutricional, embora a IPE seja corrigida parcialmente pelas enzimas pancreáticas. A má absorção de gordura é ainda agravada devido a secreção prejudicada de bicarbonato pancreático e doença hepática da FC os quais prejudicam o metabolismo normal de sais biliares. Além disso o DRFC presente em 50% da população adulta pode contribuir para a perda de energia por meio da glicosúria (88,90).

É provável que a prevalência das anormalidades nutricionais na FC seja mais alta do que é relatado, pois para se obter um diagnóstico nutricional preciso são necessários alguns critérios. Uma abordagem mais ampla e, portanto, mais apropriada pode ser útil, como a determinação da composição corporal. Além disso, uma história dietética completa, uma avaliação para outras comorbidades relacionadas a FC, como doença óssea, diabetes e doença hepática e uma avaliação laboratorial de rotina, devem ser avaliadas (88,94).

Os métodos mais utilizados atualmente para determinar a composição corporal são a bioimpedância elétrica e DXA, por fornecerem uma aproximação precisa da MLG, para a obtenção do IMLG. Que é obtido através da razão entre a MLG em Kg e o quadrado da estatura em metros, essa variável da composição corporal é mais precisa para avaliação do estado nutricional. Se mostra útil uma vez que, principalmente em mulheres o peso corporal pode estar relativamente adequado, embora apresente perda de massa muscular, exibindo discrepâncias significativas entre o IMC e o IMLG (94). Além disso, a avaliação da composição corporal pode fornecer informações quantitativas e qualitativas sobre vários componentes do tecido, além da MLG, MG, água corporal total, entre outros, fornecendo informações específicas sobre os componentes do corpo (91).

Já é bem estabelecido que a inflamação sustentada compromete o estado nutricional em pacientes com doenças crônicas e podem induzir caquexia. Condição essa que pode ocorrer em doenças como câncer, vírus da imunodeficiência humana, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças cardíacas. A caquexia se caracteriza por produzir uma resposta metabólica diferente em comparação com a depleção calórica pura. Durante a depleção calórica, o organismo se adapta para preservar a massa celular do corpo e aumentar o catabolismo da gordura. Enquanto a caquexia está associada a um processo inflamatório e evoca uma resposta de fase aguda, incluindo aumento da degradação das proteínas musculares. Ainda as citocinas liberadas durante a inflamação atuam no sistema nervoso central para alterar a liberação e a função de uma série de neurotransmissores, alterando assim o apetite e a taxa metabólica. O resultado disso é um desequilíbrio energético sustentado, uma condição difícil de tratar que causa um mau estado nutricional, um problema clínico desafiador também presente na FC (6).

Na FC paciente com maiores perda de MLG apresentam alterações superiores de mediadores inflamatórios circulantes, um balanço de nitrogênio negativo e aumento da degradação do colágeno ósseo e um desequilíbrio entre os hormônios anabólicos e

catabólicos que favorece um estado catabólico. O que apoia a hipótese de que a infecção pulmonar crônica e sua inflamação associada é um fator potencial no desenvolvimento das complicações nutricionais da FC. Ainda os pacientes com maiores perda de MLG também apresentavam maior comprometimento da função pulmonar e exacerbações mais frequentes de sintomas respiratórios e menor resposta ao tratamento antibiótico (2).

A atividade inflamatória é agora considerada um componente da desnutrição relacionada a FC. Nesse contexto, uma resposta inflamatória sustentada, caracterizada por níveis elevados de citocinas circulantes, particularmente IL-6 e TNF- $\alpha$ , foi descrita e associada a uma redução da MLG na FC. A leptina foi significativamente menor em pacientes com FC, em pacientes com desnutrição (IMC<18,5 Kg/m<sup>2</sup>) e naqueles com diabetes. A leptina correlacionou-se positivamente com IMC, MG e índice de massa gorda, e negativamente com MLG, IMLG e dinamometria. Outros observaram baixos níveis de leptina em pacientes com FC com acometimento grave em comparação aos controles, como consequência da desnutrição e não como marcador de atividade pró-inflamatória (25).

Os dois principais resultados clínicos da FC (função pulmonar e estado nutricional) estão ligados as exacerbações pulmonares agudas recorrentes que, por sua vez, são capazes de sustentar o dano pulmonar e prejudicar o estado nutricional por meio de uma resposta catabólica mediada pela inflamação (6).

Em pacientes com FC, a identificação da depleção de massa magra pode orientar uma intervenção adequada e direcionada. Neste sentido as recomendações nutricionais na FC devem ser adaptadas de acordo com o grau e o tipo de desnutrição, levando em consideração a gravidade das mutações genéticas e o estado da função pulmonar (88). Salientando que em pacientes graves, é aumentada a influência da inflamação e das anormalidades metabólicas no estado nutricional, tornando necessárias intervenções específicas e individualizadas (95). Além disso, as estratégias devem ter como objetivo a melhora da massa muscular ao invés de focar apenas no aumento do peso corporal ou IMC (88).

Estudos que examinam os efeitos das proteínas e aminoácidos da dieta em pacientes com FC são limitados, mas há uma consciência crescente da importância da manutenção muscular e ingestão ideal de proteínas em FC. Mais estudos são necessários para determinar as necessidades de proteína na FC e para avaliar o papel de

aminoácidos específicos na melhoria da síntese de proteínas e evitar a perda de massa muscular (67).

## 5 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A exacerbação infecciosa pulmonar grave na FC tem impacto negativo sobre o prognóstico da doença. Em parte, este impacto poderia ser justificado pelo efeito do processo inflamatório da exacerbação sobre o catabolismo muscular, levando à depleção da MLG. Assim, a avaliação do IMLG ao final da internação e a análise de possíveis fatores associados com este processo, poderia contribuir para a melhor compreensão e manejo desta situação clínica (96).

O estudo da composição corporal e o estado inflamatório e suas relações tem sido pesquisado a bastante tempo na FC. Porém ainda existem muitas dúvidas relacionadas a esse processo (17). Na maioria dos ensaios (2,6,10,25,97) é geralmente encontrada uma associação significativa entre baixo VEF<sub>1</sub> e baixa MLG. No entanto esses estudos foram realizados com objetivos diversos. Sendo que alguns (5,10,17,96,98) avaliaram a relação entre composição corporal e desfechos clínicos, incluindo função pulmonar; outros (17,99,100) propuseram comparação entre as diferentes técnicas para avaliar a composição corporal entre indivíduos com FC e controles saudáveis; outro (97) estudou as alterações da composição corporal com adiponectina, um marcador de balanço energético; outro (6) estudou a associação entre exacerbações pulmonares recorrentes e alterações na composição corporal na FC e, por último, um estudo (25) determinou e comparou a composição corporal e fatores inflamatórios em pacientes com bronquiectasias FC e também sem FC. A grande maioria desses estudos (5,6,10,17,25,96–100) analisaram pacientes na estabilidade clínica, ambulatorialmente, apenas um (2) declarou ter avaliado na exacerbação pulmonar.

A composição corporal e, portanto, a MLG no contexto de uma exacerbação pulmonar grave da FC foi pouco avaliada, os dados na literatura são escassos. Ainda permanece uma lacuna nesse conhecimento, a sua melhor compreensão será de suma importância para o desenvolvimento de novas estratégias de intervenções nutricionais para essa população (10). Proporcionando que as intervenções nutricionais para tratar a desnutrição, provavelmente, sejam mais precoces e não adiadas até que os déficits nutricionais sejam graves o suficiente para serem detectados por meio de critérios baseados somente no peso (7).



## 6 OBJETIVOS

### 6.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a massa livre de gordura e sobre o índice de massa livre de gordura em adultos que necessitaram de internação hospitalar.

### 6.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar o impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a massa livre de gordura em adultos com FC que necessitaram de internação, analisando as seguintes variáveis:

- composição corporal, avaliada por IMC, bioimpedância e circunferências do braço e da panturrilha;
- apetite, avaliado pela escala visual de apetite (EVA), ANEXO A;
- catabolismo muscular, avaliado por meio dos seguintes marcadores bioquímicos: cortisol e proteína C reativa (PCR).

- Avaliar a associação do impacto nutricional com o grau de gravidade clínica da exacerbação (escore de Kanga), ANEXO B, e com o grau de repercussão funcional pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF<sub>1</sub>, capacidade vital forçada - CVF e teste de caminhada de 6 minutos - TC6M) e com o tipo de infecção bacteriana.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Elborn JS. Cystic fibrosis - J Stewart Elborn. *Lancet* [Internet]. 2016 Nov [acesso em 25 de nov. 2021];388(16):2519–31. Disponível em: [10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6).
2. Ionescu AA, Nixon LS, Evans WD, Stone MD, Lewis-Jenkins V, Chatham K, et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Set [acesso em 24 de nov. 2021];162(3):789–94. Disponível em: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.162.3.9910118>.
3. Cystic Fibrosis Foundation. 2019 Patient Registry Annual Data Report. [Internet]. 2019. [acesso em 24 de nov. 2021]. Disponível em: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>.
4. Ribeiro AF. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018 [Internet]. 2018. p. 1–68. Available from: [http://portalgbecf.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2018.pdf](http://portalgbecf.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf)
4. Ribeiro AF. Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2018 [Internet]. 2018 [acesso em 24 de nov. 2021];1–68 p. Disponível em: [http://portalgbecf.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2018.pdf](http://portalgbecf.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf).
5. Alvarez JA, Ziegler TR, Millson EC, Stecenko AA. Body composition and lung function in cystic fibrosis and their association with adiposity and normal-weight obesity. *Nutrition* [Internet]. 2016 Abr [acesso em 24 de nov. 2021];32(4):447–52. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.10.012>.
6. Alicandro G, Bisogno A, Battezzati A, Bianchi ML, Corti F, Colombo C. Recurrent pulmonary exacerbations are associated with low fat free mass and low bone mineral density in young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014 Maio [acesso em 24 de nov. 2021];13(3):328–34. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2013.11.001>.
7. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJG, Kotsimbos T, Bailey M, Wilson JW. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: Associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. *Nutrition* [Internet]. 2010 Jul [acesso em 24 de nov. 2021];26(7–8):753–9. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899900709003074>.
8. Barni GC, Forte GC, Forgiarini LF, Abrahão CL de O, Dalcin P de TR. Factors associated with malnutrition in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2017 Set [acesso em 24 de nov. 2021];43(5):337–43. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28767774>.
9. Posthauer ME, Chairman RD, Dorse B, Foiles RA, Escott-Stump S, Lysen L, et al. ADA deMitions fota numilion scree lng and m tion assesment. *J. Am. Diet. Assoc.* 1994;94(8):838-9.
10. Charatsi AM, Dusser P, Freund R, Maruani G, Rossin H, Boulier A, et al. Bioelectrical impedance in young patients with cystic fibrosis: validation of a specific equation and clinical relevance. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2016 Nov

- [acesso em 24 de nov. 2021];15(6):825–33. Disponível em:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.004>.
11. Calella P, Valerio G, Brodli M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and methods used for the assessment of body composition in patients with cystic fibrosis: a systematic review. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2019 Fev [acesso em 24 de nov. 2021];34(5):701–14. Disponível em:  
<https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ncp.10247>.
  12. Szwed A, John A, Gozdzik-Spychalska J, Czainski W, Czerniak W, Ratajczak J, Batura-Gabryel H. Survival of patients with cystic fibrosis depending on mutation type and nutritional status. *Adv Exp Med Biol Respir* [Internet]. 2018 [acesso em 24 de nov. 2021];1023:65–72. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721579>.
  13. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients. *Pediatr Int* [Internet]. 2014 Fev [acesso em 24 de nov. 2021];56(1):89–94. Disponível em:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24003895>
  14. Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, et al. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 Mar [acesso em 24 de nov. 2021];45(3):670–
  15. Silva Filho LVRF, Reis FJC, Maróstica PJC, Athanzio RA, Damaceno N, Hira AY, et al. Relatório Anual de 2015. Regist Bras Fibrose Cística-REBRAFC [Internet]. 2015 [acesso em 24 de nov. 2021];1–18 p. Disponível em:  
[http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2015.pdf](http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2015.pdf).
  16. Fuster CO, Fuster GO, Galindo AD, Galo AP, Verdugo JM, Lozano FM. Analysis of energy expenditure in adults with cystic fibrosis: comparison of indirect calorimetry and prediction equations. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2007 Jul [acesso em 24 de nov. 2021];43(7):366–72. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1579212907600871>.
  17. Alicandro G, Battezzati A, Bianchi ML, Loi S, Speziali C, Bisogno A, et al. Estimating body composition from skinfold thicknesses and bioelectrical impedance analysis in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2015 Nov [acesso em 24 de nov. 2021];14(6):784–91. Disponível em:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2015.07.011>.
  18. Peny V, Månsson F, Resman F, Ahl J, Tham J. The usefulness of appetite and energy intake-based algorithms to assess treatment effect of a bacterial infection: An observational prospective study. Kou YR, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Out 26 [acesso em 24 de nov. 2021];12(10):e0186514. Disponível em:  
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0186514>.
  19. Blauwhoff-Buskermolen S, Ruijgrok C, Ostelo RW, de Vet HCW, Verheul HMW, de van der Schueren MAE, et al. The assessment of anorexia in patients with cancer: cut-off values for the FAACT–A/CS and the VAS for appetite. *Support Care Cancer* [Internet]. 2016 [acesso em 24 de nov. 2021];24(2):661–6.

- Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00520-015-2826-2>.
20. Berthon BS, Gibson PG, McElduff P, MacDonald-Wicks LK, Wood LG. Effects of short-term oral corticosteroid intake on dietary intake, body weight and body composition in adults with asthma - a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2015 Maio [acesso em 24 de nov. 2021];45(5):908–19. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25640664>.
  21. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2009 [acesso em 24 de nov. 2021];180(9):802–8. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200812-1845PP>.
  22. Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: a new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther* [Internet]. 1999 Ago [acesso em 24 de nov. 2021];21(8):1343–56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485506/>
  23. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014 Maio [acesso em 24 de nov. 2021];13(S1):S23–42. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
  24. Freitas Junior WR, Ilias EJ, Kassab P, Cordts R, Porto PG, Martins Rodrigues FC, et al. Assessment of the body composition and the loss of fat-free mass through bioelectric impedance analysis in patients who underwent open gastric bypass. *Sci World J* [Internet]. 2014 Jan [acesso em 24 de nov. 2021];2014:10–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24523649/>
  25. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Porras N, Martín-Núñez G, Rubio E, et al. Fat-Free Mass Depletion and Inflammation in Patients with Bronchiectasis. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2012 Dez [acesso em 24 de nov. 2021];112(12):1999–2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2012.08.013>.
  26. Perrem L, Ratjen F. Anti-inflammatories and mucociliary clearance therapies in the age of CFTR modulators. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2019 Nov [acesso em 24 de nov. 2021];54(S3):S46–55. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715088/>
  27. Dalcin P de TR, Ziegler B, Viana VP, Agostini GL, Pinhatti MM, Belloli LFS, et al. Cystic fibrosis: ten-year analysis of a cohort of an adult program. *Rev HCPA*. 2011;31(2):151–9.
  28. Pedersen MG, Højte C, Olesen HV, Pressler T, Skov M. Late diagnosis and poor nutrition in cystic fibrosis diagnosed before implementation of newborn screening. *Acta Paediatr Int J Paediatr* [Internet]. 2019 Dez [acesso em 24 de nov. 2021];108(12):2241–5. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apa.14908>.
  29. Fila L. Cystic fibrosis in adults. *Vnitr Lek*. 2017;63(11):834–42.

30. Servidoni MF, Gomez CCS, Marson FAL, Toro AADC, Ribeiro MAGO, Ribeiro JD, et al. Sweat test and cystic fibrosis: overview of test performance at public and private centers in the state of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2017 Mar [acesso em 24 de nov. 2021];43(2):121–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/RDvxpcP6pRcZLBYmRSLqmzm/abstract/?lang=en>
31. Farrell PMP, Rosenstein BJB, White TTB, 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* [Internet]. 2008 Ago [acesso em 24 de nov. 2021];153(2):S4–14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18639722/>
32. Scotet V, L’hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTRGene discovery. *Genes (Basel)*. 2020;11(6).
33. Athanazio RA, Vicente L, Ferreira R, Vergara AA, Ribeiro AF, Riedi CA, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2017 [acesso em 24 de nov. 2021];43(3):219–45. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/CtkWJ8LjzyxPvKvLB5fGndC/?lang=en>.
34. Zattar R, Costa ET, Ubaldo F, Junior V. Auxiliary equipment for cystic fibrosis diagnosis using sweat samples auxiliary equipment for diagnosis of cystic fibrosis using. *Sinergia*. 2017;19:157–62.
35. Domingos MT, Magdalena NIR, Cat MNL, Watanabe AM, Rosário Filho NA. Sweat conductivity and coulometric quantitative test in neonatal cystic fibrosis screening. *J Pediatr* [Internet]. 2015 Dez [acesso em 24 de nov. 2021];91(6):590–5. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.03.003>.
36. Cambraia A, Junior MC, Zembruski VM, Junqueira RM, Cabello PH, Cabello GMK. Next-generation sequencing for molecular diagnosis of cystic fibrosis in a brazilian cohort. *Dis Markers* [Internet]. 2021 [acesso em 24 de nov. 2021];2021. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2021/9812074/>
37. Cooney AL, McCray PB, Sinn PL. Cystic fibrosis gene therapy: looking back, looking forward. *Genes (Basel)* [Internet]. 2018 Nov [acesso em 24 de nov. 2021];9(11):538. Disponível em: doi: 10.3390/genes9110538.
38. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr* [Internet]. 2017 Fev [acesso em 24 de nov. 2021];181:S4–S15.e1. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>.
39. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* [Internet]. 1989 Set 8 [acesso em 24 de nov. 2021];245(4922), 1073–1080. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/1704306>.
40. Maiuri L, Raia V, Kroemer G. Strategies for the etiological therapy of cystic fibrosis. *Cell Death Differ* [Internet]. 2017 [acesso em 24 de nov. 2021];

- 2021];24(11):1825–44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2017.126>.
41. Pranke I, Golec A, Hinzpeter A, Edelman A, Sermet-Gaudelus I. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. From gene editing to personalized medicine. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [acesso em 24 de nov. 2021];10:121. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400831/#!po=0.595238>.
  42. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2016 [acesso em 24 de nov. 2021];16(1):1–22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5139081/>
  43. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - breaking the myths. *BMC Med* [Internet]. 2017 Fev [acesso em 24 de nov. 2021];15(1):1–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28183317/>
  44. Kessler L, Abély M. Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose. *Arch Pediatr* [Internet]. 2016 Dez [acesso em 24 de nov. 2021];23(12):12S21–32. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X17300593>.
  45. Abu-El-Haija M, Ramachandran S, Meyerholz DK, Abu-El-Haija M, Griffin M, Giriappa RL, et al. Pancreatic damage in fetal and newborn cystic fibrosis pigs involves the activation of inflammatory and remodeling pathways. *Am J Pathol* [Internet]. 2012 Ago [acesso em 24 de nov. 2021];181(2):499–507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22683312/>
  46. Perbtani Y, Forsmark CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Research* [Internet]. 2019 Nov 26 [acesso em 24 de nov. 2021];8:f1000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31824646/>
  47. Firmida MDC. Pathophysiology and clinical manifestations of cystic fibrosis. *Mag Hosp Univ Pedro Ernesto*. 2011;10(4).
  48. McDermott G, Reece E, Renwick J. Microbiology of the cystic fibrosis airway. *Encycl Microbiol*. 2019;186–98.
  49. Lord R, Jones AM, Horsley A. Antibiotic treatment for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Abr 2 [acesso em 24 de nov. 2021];4(4):CD009529. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32239690/>
  50. Smith WD, Bardin E, Cameron L, Edmondson CL, Farrant KV, Martin I, et al. Current and future therapies for *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 2017 Ago 1 [acesso em 24 de nov. 2021];364(14):1–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854668/>

51. Malhotra S, Hayes D, Daniel Junior W. Cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: the host-microbe interface. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2019 Maio 29 [acesso em 24 de nov. 2021];32(03):33–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.00138-18>.
52. Ahmed MI, Mukherjee S. Treatment for chronic methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* pulmonary infection in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Jul 27 [acesso em 24 de nov. 2021];7(7):CD011581. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30052271/>
53. Dolce D, Neri S, Grisotto L, Campana S, Ravenni N, Miselli F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eradication in cystic fibrosis patients: a randomized multicenter study. *PLoS One* [Internet]. 2019 Mar 22 [acesso em 24 de nov. 2021];14(3):1–15. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0213497>.
54. Devanga Ragupathi NK, Veeraraghavan B. Accurate identification and epidemiological characterization of *Burkholderia cepacia* complex: An update. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2019 [acesso em 24 de nov. 2021];18(1):1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0306-0>.
55. Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL. Cystic fibrosis related diabetes: medical management. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 [acesso em 24 de nov. 2021];18:S10–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.003>.
56. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 Out 1 [acesso em 24 de nov. 2021];18:S3–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.016>.
57. Kaminski BA, Goldsweig BK, Sidhaye A, Blackman SM, Schindler T, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes: nutrition and growth considerations. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 [acesso em 24 de nov. 2021];18:S32–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.011>.
58. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C, Branch D, Diseases K. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2020 Maio [acesso em 24 de nov. 2021];23(2):263–77. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30947876/>
59. Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, Johnson GE, Shivaram GM, Valji K. An interventionalist’s guide to hemoptysis in cystic fibrosis. *Radiographics* [Internet]. 2018 Maio [acesso em 24 de nov. 2021];38(2):624–41. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2018170122>.
60. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2016 [acesso em 24 de nov. 2021];4(4):605–12. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.013>.
61. Cui X, Wu X, Li Q, Jing X. Mutations of the cystic fibrosis transmembrane

- conductance regulator gene in males with congenital bilateral absence of the vas deferens: Reproductive implications and genetic counseling (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2020 Ago 24 [acesso em 24 de nov. 2021];22(5):3587–96. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2020.11456>.
62. Putman MS, Anabtawi A, Le T, Tangpricha V, Sermet-Gaudelus I. Cystic fibrosis bone disease treatment: current knowledge and future directions. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 [acesso em 24 de nov. 2021];18:S56–65. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.017>.
63. Green J, Carroll W, Gilchrist FJ. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Ago 3 [acesso em 24 de nov. 2021];8(8): CD012798. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30075058/>
64. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* [Internet]. 2016 Jun 1 [acesso em 24 de nov. 2021];35(3):557–77. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>.
65. Panel E, Nda A. Scientific opinion on dietary reference values for energy. *EFSA J* [Internet]. 2013 Jan 10 [acesso em 24 de nov. 2021];11(1):1–112. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3005>.
66. Sociedade Brasileira de Pediatria. Nutrition Therapy of Children with Cystic Fibrosis. Documento Científico. 2021 Jun;8:1–16.
67. Colombo C, Nobili RM, Alicandro G. Challenges with optimizing nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2019 Maio 16 [acesso em 24 de nov. 2021];13(6):533–44. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1614917>.
68. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 Maio [acesso em 25 de nov. 2021];18(3):321–33. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199319300566>.
69. Morrell MR, Kiel SC, Pilewski JM. Organ transplantation for cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Dez [acesso em 24 de nov. 2021];40(6):842–56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887769/>
70. Ramos KJ, Quon BS, Heltshe SL, Mayer-Hamblett N, Lease ED, Aitken ML, et al. Heterogeneity in survival in adult patients with cystic fibrosis with FEV1 < 30% of predicted in the United States. *Chest* [Internet]. 2017 Jun [acesso em 24 de nov. 2021];151(6):1320–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28115168/>
71. Jauregui A, Deu M, Romero L, Roman A, Moreno A, Armengol M, et al. Lung transplantation in cystic fibrosis and the impact of extracorporeal circulation.



- Arch Bronconeumol [Internet]. 2018 Jun [acesso em 25 de nov. 2021];54(6):313–9. Disponível em: <https://www.archbronconeumol.org/en-lung-transplantation-in-cystic-fibrosis-articulo-S1579212918301368>.
72. Hofer M, Benden C, Inci I, Schmid C, Irani S, Speich R, et al. True survival benefit of lung transplantation for cystic fibrosis patients: the Zurich experience. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2009 [acesso em 25 de nov. 2021];28(4):334–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2008.12.025>.
  73. Meachery G, De Soyza A, Nicholson A, Parry G, Hasan A, Tocewicz K, et al. Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. *Thorax* [Internet]. 2008 Ago [acesso em 25 de nov. 2021];63(8):725–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18487317/>
  74. Benden C, Goldfarb SB, Stehlik J. An aging population of patients with cystic fibrosis undergoes lung transplantation: An analysis of the ISHLT Thoracic Transplant Registry. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2019 Nov [acesso em 25 de nov. 2021];38(11):1162–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353276/>
  75. Moreno P, Alvarez A, Carrasco G, Redel J, Guaman HD, Baamonde C, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: differential characteristics and outcomes between children and adults. *Eur J Cardio-thoracic Surg* [Internet]. 2016 [acesso em 25 de nov. 2021];49(5):1334–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26530270/>
  76. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2018 [acesso em 25 de nov. 2021];37(10):1169–83. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.07.020>.
  77. Goss CH. Acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Dez [acesso em 25 de nov. 2021];28;40(06):792–803. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1697975>.
  78. Sharma A, Kirkpatrick G, Chen V, Skolnik K, Hollander Z, Wilcox P, et al. Clinical utility of C-reactive protein to predict treatment response during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One* [Internet]. 2017 [acesso em 25 de nov. 2021];8(12):1–15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28178305/>
  79. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* [Internet]. 2007 Abr [acesso em 25 de nov. 2021];62(4):360–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17387214/>
  80. Ngan DA, Wilcox PG, Aldaabil M, Li Y, Leipsic JA, Sin DD, et al. The relationship of systemic inflammation to prior hospitalization in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2012 [acesso em 25 de nov. 2021];12(1):1–10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22411111/>

- 2021];12(1):3. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/12/3>.
81. Ventura JC, Hauschild DB, Moreira EAM, Pereira LCR, Rosa AF, Barbosa E, et al. C-reactive protein / albumin ratio is associated with lung function among children / adolescents with cystic fibrosis: a three-year longitudinal study. *Sao Paulo Med J*. 2018 [acesso em 25 de nov. 2021];136(1):29–36. Disponível em: [www.scielo.br/j/spmj/a/6h5zZjFdkYnN8bShKrnqJWj/?lang=en](http://www.scielo.br/j/spmj/a/6h5zZjFdkYnN8bShKrnqJWj/?lang=en).
  82. Waters VJ, Stanojevic S, Sonneveld N, Klingel M, Grasemann H, Yau YCW, et al. Factors associated with response to treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2015 [acesso em 25 de nov. 2021];14(6):755–62. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.007>
  83. West NE, Beckett VV, Jain R, Sanders DB, Nick JA, Heltshe SL, et al. Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Physician treatment practices and outcomes for individuals with cystic fibrosis with pulmonary Exacerbations. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2017 Set [acesso em 25 de nov. 2021];16(5):600–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199317300991>
  84. Stanford GE, Dave K, Simmonds NJ. Pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis a grown-up issue in a changing cystic fibrosis landscape. *Chest [Internet]*. 2020 Jan [acesso em 25 de nov. 2021];159(1):93-102. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32966813/>
  85. VanDevanter DR, Yegin A, Morgan WJ, Millar SJ, Pasta DJ, Konstan MW. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using pulmonary exacerbation as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2011 Dez [acesso em 25 de nov. 2021];10(6):453–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079110/>
  86. Laguna TA, Reilly CS, Williams CB, Welchlin C, Wendt CH. Metabolomics analysis identifies novel plasma biomarkers of cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Pediatr Pulmonol [Internet]*. 2015 Set [acesso em 25 de nov. 2021];50(9):869–77. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ppul.23225>
  87. Sagel SD, Thompson V, Chmiel JF, Montgomery GS, Nasr SZ, Perrett E, et al. Effect of treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations on systemic inflammation. *Ann Am Thorac Soc [Internet]*. 2015 [acesso em 25 de nov. 2021];12(5):708–17. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25714657/>
  88. Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med [Internet]*. 2016 [acesso em 25 de nov. 2021];37(1):97–107. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.11.009>.
  89. Hauschild DB, Barbosa E, Moreira EAM, Ludwig Neto N, Platt VB, Piacentini Filho E, et al. Nutrition status parameters and hydration status by bioelectrical impedance vector analysis were associated with lung function impairment in children and adolescents with cystic fibrosis. *Nutr Clin Pract [Internet]*. 2016 Jun 26 [acesso em 25 de nov. 2021];31(3):378–86. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1177/0884533615627157>.

90. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Dez [acesso em 25 de nov. 2021];40(6):775–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31659726/>
91. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Donini LM, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition* [Internet]. 2018 Nov [acesso em 25 de nov. 2021];55–56:131–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.03.052>.
92. Sznurkowska K, Kaźmierska K, Śledziński T, Zagierski M, Liberek A, Szlagatys-Sidorkiewicz A. Serum chemerin level, cytokine profile and nutritional status in children with cystic fibrosis. *Acta Biochim Pol* [Internet]. 2019 Nov [acesso em 25 de nov. 2021];66(4):445–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31742967/>
93. Bell SC, Bowerman AM, Nixon LE, Macdonald IA, Elborn JS, Shale DJ. Metabolic and inflammatory responses to pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2000 Dez 24 [acesso em 25 de nov. 2021];30(6):553–9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2362.2000.00667.x>
94. Gea J, Sancho-Muñoz A, Chalela R. Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: Stable phase versus acute exacerbations. *J Thorac Dis* [Internet]. 2018 Maio [acesso em 25 de nov. 2021];10(S12):S1332–54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989104/>
95. Gruet M, Troosters T, Verges S. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2017 Mar 3 [acesso em 25 de nov. 2021];16(5):538–52. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2017.02.007>.
96. King SJ, Nyulasi IB, Bailey M, Kotsimbos T, Wilson JW. Loss of fat-free mass over four years in adult cystic fibrosis is associated with high serum interleukin-6 levels but not tumour necrosis factor-alpha. *Clin Nutr* [Internet]. 2014 Fev [acesso em 25 de nov. 2021];33(1):150–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.012>
97. Moriconi N, Kraenzlin M, Müller B, Keller U, Nusbaumer CPG, Stöhr S, et al. Body Composition and Adiponectin Serum Concentrations in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006 [acesso em 25 de nov. 2021];91(4):1586–90. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2005-2135>
98. Baker JF, Putman MS, Herlyn K, Tillotson AP, Finkelstein JS, Merkel PA. Body composition, lung function, and prevalent and progressive bone deficits among adults with cystic fibrosis. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2016 [acesso em 25 de nov. 2021];83(2):207–11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.04.021>
99. Hollander FM, De Roos NM, De Vries JHM, Van Berkhout FT. Assessment of nutritional status in adult patients with cystic fibrosis: whole-body bioimpedance

- vs body mass index, skinfolds, and leg-to-leg bioimpedance. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2005 Abr [acesso em 25 de nov. 2021];105(4):549–55. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002822305001422>
100. Ziai S, Coriati A, Chabot K, Mailhot M, Richter MV, Rabasa-Lhoret R. Agreement of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for body composition evaluation in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014 [acesso em 25 de nov. 2021];13(5):585–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.01.006>

## **8 CONCLUSÕES**

Nesse estudo prospectivo que avaliou uma coorte de indivíduos adultos com FC internados por exacerbação pulmonar infecciosa grave foi constatado que os desfechos MLG e IMLG tiveram uma melhora significativa entre o início da internação e o 14º dia de internação. Os parâmetros preditores dessa melhora para a MLG foram o sexo e a CVF. Para o IMLG a variável preditiva dessa melhora foi apenas o sexo. A análise mostrou que o sexo masculino obteve um maior acréscimo de MLG e uma melhora superior do IMLG que o sexo feminino.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Embora nosso estudo tenha indicado uma melhora dos parâmetros clínicos e nutricionais entre o início e o final da internação. É imprescindível avaliarmos tais parâmetros ambulatorialmente, em um momento de estabilidade clínica, bem como monitorar ao longo do tempo.

Temos a perspectiva de reavaliarmos os parâmetros da composição corporal através da DXA.

No futuro detectar mais precocemente e também determinar o tipo de desnutrição que ocorre nesses pacientes e possivelmente poder agir de forma mais rápida e com maior precisão através de novas intervenções nutricionais.

A influência da diferença de gênero na composição corporal foi evidente em nosso estudo, portanto a divisão por sexo dos parâmetros nutricionais futuramente se faz necessária.

Para um próximo estudo temos alguns dados que foram coletados e que podem ser utilizados posteriormente como por exemplo as dobras cutâneas e circunferências. Alguns dados da bioimpedância como o coeficiente de hidratação, entre outros. O controle de ingestão alimentar de 3 dias, os níveis de leptina, TNF- $\alpha$  e de IL-6.

Para apreciação, APÊNDICE B, o termo de consentimento livre e esclarecidos aplicado aos participantes do estudo e ANEXO C, Carta de aprovação ao Comitê de Ética em Pesquisa.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A - ATIVIDADES REALIZADAS COM A BOLSISTA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

- **Resumo Título** - O impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a massa livre de gordura em adultos internados com fibrose cística – RESULTADOS PARCIAIS. XXXII Salão de Iniciação Científica, 12/09/2020.
  
- **Resumo Título** - O impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a massa livre de gordura em adultos internados com fibrose cística – RESULTADOS PARCIAIS. XXXIII Salão de Iniciação Científica 27/09/2021;
  
- **Resumo Título** - Impacto do Estado Nutricional na Função Pulmonar dos Pacientes Adultos Internados no HCPA com fibrose cística 41ª Semana Científica do HCPA 8 a 12/11/2021;
  
- **Resumo Título** - Perfil dos Pacientes Adultos com Fibrose Cística Internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) 41ª Semana Científica do HCPA 8 a 12/11/2021;
  
- **Coorientação do trabalho de conclusão do curso de nutrição:** intitulado - o impacto da infecção por *Burkholderia cenocepacia* no estado nutricional de pacientes adultos com fibrose cística ano 2021.

## APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do CAAE: 97777518.2.0000.5327

Título do Projeto: **O impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a massa livre de gordura em adultos internados com fibrose cística**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar o impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a musculatura em adultos com fibrose cística. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação serão os seguintes:

### **Nas primeiras 48 horas da admissão hospitalar:**

- Será aplicado um questionário de avaliação do estado nutricional.
- Serão realizadas medidas de peso e de altura. Esses procedimentos (questionário de avaliação nutricional, medidas de peso e altura) já fazem parte da rotina assistencial e serão realizados independentemente da participação na pesquisa.
- Serão medidas as circunferências e dobras cutâneas. As circunferências serão medidas no braço e na panturrilha com fita métrica. As dobras cutâneas serão medidas na parte de trás do braço, na parte da frente do braço, na região das costas e na coxa com um instrumento chamado plicômetro, que irá puxar levemente a pele, em movimento semelhante ao de uma pinça.
- Será realizado um exame de bioimpedância. A bioimpedância se trata de um exame rápido, que consiste na colocação de dois pares de eletrodos adesivos (na mão e no pé direito do examinado), permitindo que uma corrente elétrica de baixíssima intensidade passe pelo corpo. Isso permitirá o conhecimento da composição corporal de cada participante. Esse exame será realizado na primeira hora da manhã, pois é necessário que os pacientes estejam em jejum por um período de 4 e 5 horas, e não tenham ingerido cafeína, chás, chá preto e chocolates dentro das últimas 12 horas.
- Será aplicada uma escala para avaliar o apetite. Essa escala consiste em uma linha horizontal, onde em cada extremidade estão os opostos: “eu não tinha apetite” e “meu 22 apetite foi muito bom. O participante irá marcar nessa linha como estava o seu apetite durante a semana anterior.



- Será aplicado um escore para avaliar a exacerbação pulmonar aguda. Esse instrumento inclui questões relativas a cinco sintomas comuns: tosse, produção de secreção, perda de apetite, dispneia e perda de energia; e cinco sinais físicos, como: temperatura, peso, frequência respiratória, chiado e crepitação.

Esses procedimentos serão realizados na unidade de internação e terão duração aproximada de 1 hora.

#### **No 14º dia de internação:**

- Serão realizados os mesmos procedimentos descritos anteriormente: questionário de avaliação nutricional, medidas de peso e altura, medidas de circunferências e dobras cutâneas, bioimpedância, escala de apetite e escala de avaliação da exacerbação pulmonar.

Esses procedimentos também serão realizados na unidade de internação e terão duração aproximada de 1 hora.

Nos dois momentos de avaliação, na unidade de internação, também serão realizadas coletas de sangue do participante. Serão coletadas (2) amostras de sangue de 5 ml (aproximadamente 1 colher de chá). Essas amostras serão coletadas para a avaliação de proteínas relacionadas à inflamação e sua relação com o apetite. O material biológico coletado será armazenado de forma codificada. As amostras de sangue serão utilizadas apenas para fins desta pesquisa. As amostras restantes que não forem utilizadas no projeto serão descartadas.

Durante a pesquisa, serão realizadas consultas no prontuário eletrônico do participante para coleta dos parâmetros da doença, gravidade funcional e resultados de exames laboratoriais de rotina. Por isso, solicitamos sua autorização para realizar esse acesso.

A dieta oferecida na internação será calculada pela nutricionista responsável, conforme a rotina assistencial, de acordo com as necessidades do paciente. Para a pesquisa, será registrada a ingestão alimentar do participante no período e também será avaliada a aceitação da dieta pelo participante.

Os possíveis desconfortos decorrentes da participação na pesquisa estão relacionados ao tempo de resposta aos questionários, tempo de registro de informações e realização das avaliações. Na coleta de sangue, você poderá ter um pequeno desconforto da picada,

manchas roxas e dor no local da coleta.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são conhecer o que ocorre na composição corporal dos pacientes no momento da exacerbação grave e assim poder corrigir possíveis carências nutricionais com o posterior ajuste da dietoterapia. A pesquisa contribuirá também para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação, e você não terá nenhum custo relacionado aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin, pelo telefone (51) 33598241, com a pesquisadora Nut. Michelle Nunes Silveira, pelo telefone (51) 33598183 ou (51) 33598626 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

---

Nome do participante da pesquisa

---

Assinatura

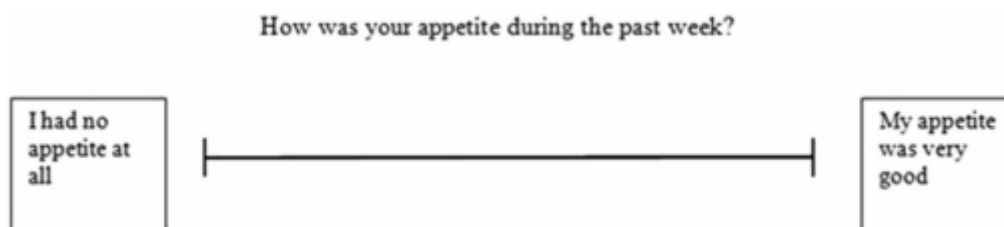
---

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

---

Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

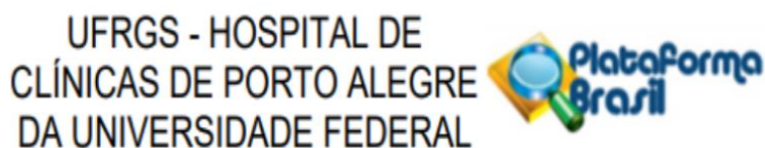
**ANEXOS****ANEXO A - ESCALA VISUAL DO APETITE – EVA**

ANEXO B - ESCALA DE GRAVIDADE DA EXACERBAÇÃO (ESCORE DE KANGA)

<b>Escore Clínico de Fibrose Cística (Cystic Fibrosis Clinical Score)</b>					
<b>Subjetivos</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Tosse	Nenhuma	Ao exercício e fisioterapia	Frequente durante o dia	Dia/noite	Dia/noite com dor torácica
Secreção	Nenhuma	Ocasional, na fisioterapia	Pouca quantidade, fluida	Aumentada, escura, espessa	Abundante, raias de sangue
Apetite	Excelente	Bom	Normal	Diminuído	Pobre
Dispneia	Nenhuma	Ao exercício	Ao subir escadas	Nas atividades de vida diária	Em repouso
Energia	Excelente	Boa	Suficiente	Pobre	Letárgico
<b>Pontos (subjetivo):</b>					
<b>Objetivos</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Temperatura (° C)	≤ 37,1	37,2 – 37,9	38,0 – 38,3	38,4 – 38,8	≥ 38,9
Peso (Kg)	Aumento ≥ 1Kg do basal	Aumento de 0,4 – 0,99kg do basal	Basal (melhor dos últimos 6 meses) ± 0,39kg	Diminuição 0,4 – 0,99 do basal	Diminuição de ≥1Kg do basal
Frequência respiratória/retrações	Normal (Nenhuma)	+2DP (Nenhuma)	+3DP (Leve)	+4DP (Moderada)	+5DP (Severa)
Diminuição dos sons respiratórios/sibilos	Nenhum	1	2	3-4	>4
Crepitação (número lobos)	Nenhum	1	2	3-4	>4
<b>Pontos (objetivo):</b>					
<b>Total pontos (subjetivo + objetivo; máximo 50 pontos):</b>					
<b>Idade (anos)</b>	<b>Normal</b>	<b>+2DP</b>	<b>+3DP</b>	<b>+4DP</b>	<b>+5DP</b>
5-7	≤17	18-27	28-30	31-33	≥34
8-10	≤16	17-24	25-26	27-29	≥30
11-13	≤15	16-23	24-25	26-28	≥29
14-17	≤14	15-22	23-24	25-27	≥28
≥18	≤12	13-18	19-21	22-24	≥25

O paciente pode receber de 1 a 5 pontos em cada critério. A maior pontuação ocorre no indivíduo mais acometido.

## ANEXO C - CARTA DE APROVAÇÃO PELO CEP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** O IMPACTO DA EXACERBAÇÃO PULMONAR INFECCIOSA GRAVE SOBRE A MASSA LIVRE DE GORDURA EM ADULTOS INTERNADOS COM FIBROSE CÍSTICA

**Pesquisador:** Paulo de Tarso Roth Dalcin

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 97777518.2.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.005.591

**Apresentação do Projeto:** Trata-se de um projeto delineado para avaliar o impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a massa livre de gordura em adultos com fibrose cística que necessitaram de internação hospitalar.

**Objetivos da Pesquisa:****OBJETIVO PRINCIPAL**

Avaliar o impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave sobre a massa livre de gordura em adultos que necessitaram de internação hospitalar.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.005.591

## OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar o impacto da exacerbação pulmonar infecciosa grave em adultos com FC que necessitaram de internação conforme as seguintes variáveis:

- composição corporal, avaliada por IMC, bioimpedância, circunferências e dobras cutâneas;
- ingestão alimentar, avaliada pelo registro de ingestão durante 3 dias;
- apetite, avaliado pela escala validada de apetite (EVA);
- níveis de leptina;
- catabolismo muscular, avaliado por meio dos seguintes marcadores bioquímicos: cortisol, proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral (TNF- ) e Interleucina – 6.

Avaliar a associação do impacto nutricional com o grau de gravidade clínica da exacerbação (escore de Kanga) e com o grau de repercussão funcional pulmonar (volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF1, capacidade vital forçada - CVF e teste de caminhada de 6 minutos - TC6M) e com o tipo de infecção bacteriana.

### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Desconfortos decorrentes da participação na pesquisa: tempo de resposta aos questionários, tempo de registro de informações e exames. Coleta de sangue: você poderá ter um pequeno desconforto da picada, manchas roxas e dor no local da coleta.

Benefícios:

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são conhecer o que ocorre na composição corporal dos pacientes no momento da exacerbação grave e assim poder corrigir possíveis carências nutricionais com o posterior ajuste da dietoterapia. A pesquisa contribuirá também para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes.

---

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.005.591

### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

#### **MATERIAIS E MÉTODOS**

A coleta de dados ocorrerá nas unidades de internação do HCPA. Essas coletas serão efetuadas pela nutricionista responsável pela equipe de pneumologia e fibrose cística e por dois pesquisadores voluntários adequadamente treinados. A partir da admissão hospitalar, deverão ser efetuadas em até 48 horas após a internação e em jejum. Os indivíduos do estudo serão reavaliados no 14º dia de internação hospitalar.

#### **DELINEAMENTO**

Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, com coleta de dados na admissão hospitalar (exacerbação), no 14º dia de internação hospitalar.

#### **AMOSTRA**

Para definição do tamanho da amostra, foi utilizado um poder de 80%, um nível de significância de 0,05, com desvio padrão antes (2 dias de internação) 1,9 e depois (>12 dias de internação) 2,1, conforme o estudo de Pichard e colaboradores 2004[23]. Para detectar uma diferença mínima significativa nos valores (IMLG) de 0,9 Kg/m<sup>2</sup> entre o antes e depois. A amostra será composta por 41 indivíduos com internação no HCPA, os quais serão recrutados na unidade de internação clínica e na emergência do hospital. Serão incluídos aqueles que aceitarem participar do estudo de forma voluntária e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:** Apresenta TCLE.

**Recomendações:** Nada a recomendar.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências emitidas para o projeto no parecer 2.926.559 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 22/10/2018. Não apresenta novas pendências.

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br



Continuação do Parecer: 3.005.591

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Lembramos que a presente aprovação (versão do projeto de 22/10/2018, TCLE de 20/10/2018 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 41 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto deverá ser cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser encaminhados ao CEP relatórios semestrais e um relatório final do projeto.
- e) A comunicação de eventos adversos classificados como sérios e inesperados, ocorridos com pacientes incluídos no centro HCPA, assim como os desvios de protocolo quando envolver diretamente estes pacientes, deverá ser realizada através do Sistema GEO (Gestão Estratégica Operacional) disponível na intranet do HCPA.

---

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229  
**Bairro:** Santa Cecília **CEP:** 90.035-903  
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE  
**Telefone:** (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br



Continuação do Parecer: 3.005.591

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1208970.pdf	22/10/2018 00:33:57		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_michelle_nunes_silveira_finalizado.pdf	22/10/2018 00:33:02	Paulo de Tarso Roth Dalcin	Aceito
Outros	carta_emenda_cep.docx	21/10/2018 18:21:55	Paulo de Tarso Roth Dalcin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido_atualizado.pdf	20/10/2018 12:00:52	Paulo de Tarso Roth Dalcin	Aceito
Outros	delegacao_de_funcoes.pdf	04/09/2018 17:15:12	Paulo de Tarso Roth Dalcin	Aceito
Outros	carta_de_autorizacao.pdf	30/08/2018 15:15:10	Paulo de Tarso Roth Dalcin	Aceito
Outros	termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados_institucionais.pdf	30/08/2018 15:13:17	Paulo de Tarso Roth Dalcin	Aceito
Outros	termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados.pdf	30/08/2018 15:10:49	Paulo de Tarso Roth Dalcin	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	29/08/2018 14:10:06	Paulo de Tarso Roth Dalcin	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 3.005.591

PORTO ALEGRE, 07 de Novembro de 2018

---

**Assinado por:**  
**Marcia Mocellin Raymundo**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

**Bairro:** Santa Cecília

**CEP:** 90.035-903

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3359-7640

**Fax:** (51)3359-7640

**E-mail:** cep@hcpa.edu.br