

CARINA DE SOUSA SANTOS

**ESTADO NUTRICIONAL E FATORES DIETÉTICOS DE
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PORTADORES DA
MUTAÇÃO DELTA F508**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Área de Concentração em Metabolismo e Dietética, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Orientador: Prof.^a Thais Steemburgo, Dr.^a

Florianópolis/SC
2013

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC

Santos, Carina de Sousa

Estado nutricional e fatores dietéticos de pacientes com Fibrose Cística portadores da mutação delta F508 / Carina de Sousa Santos; orientadora, Thais Steemburgo - Florianópolis, SC, 2013.

128 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Nutrição.

Inclui referências

1. Nutrição. I. Steemburgo, Thais. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III. Título.

CARINA DE SOUSA SANTOS

**ESTADO NUTRICIONAL E FATORES DIETÉTICOS DE
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PORTADORES DA
MUTAÇÃO DF508**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de MESTRE EM NUTRIÇÃO – Área de Concentração em Metabolismo e Dietética – e aprovada em sua forma pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 26 de julho de 2013.

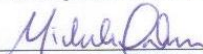


Prof.^a. Dr.^a. Emília Addison Machado Moreira
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição


BANCA EXAMINADORA



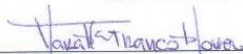
Prof.^a. Dr.^a. Thais Steemburgo - Presidente
Prof.^a do Departamento de Medicina Interna/UFRGS



Prof.^a. Dr.^a. Michele Drehmer
Prof.^a do Departamento de Medicina Social e Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia/UFRGS



Prof.^a. Dr.^a. Emília Addison Machado Moreira
Prof.^a Titular/UFSC



Prof.^a. Dr.^a. Yara Maria Franco Moreno
Prof.^a do Departamento de Nutrição e Programa de Pós-Graduação em Nutrição/UFSC

Dedico não só este trabalho, mas todo o meu amor:

aos meus pais, Itamar e Vicença; ao imenso amor, ao altruísmo absoluto que têm por mim e a confiança incondicional que me depositam e aos participantes da pesquisa e aos seus pais, que permitiram a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Deus obrigado por escutar minhas inquietações todas as noites (*pois quem se uniu a mim eu o livrarei e o protegerei, pois conhece meu nome. Quando me invocar eu o atenderei, na tribulação estarei com ele – Salmo 90*).

As **crianças e adolescentes com Fibrose Cística e aos seus pais**, pelo carinho e atenção que tiveram comigo e pela dedicação que apresentaram para continuar a pesquisa mesmo em casa.

A minha orientadora, professora **Thais Steemburgo**, que abraçou comigo o desafio de realizar esta pesquisa enquanto eu a executava em Florianópolis/SC e ela me orientava de Porto Alegre/RS. Obrigada pela confiança, pela dedicação, disponibilidade e paciência para me orientar a distância. E obrigada por me ter feito acreditar na concretização deste trabalho.

Aos meus pais, **Itamar e Vicença**, que por mim tem amor incondicional, obrigada pelo exemplo e por todos os sábios conselhos. (*Amor que não se mede, não se repete*). Muito embora, desconheçam o significado do título de “mestre”, não deixaram de contribuir com palavras de ânimo e confiança inquestionável.

A **minha família**, que torce incondicionalmente por mim; em especial a minha amada irmã **Vanessa**, que me acolheu em sua casa durante esta jornada e que nos momentos de dúvidas não deixou que o meu ideal fosse abandonado.

Ao **Bernardo**, meu grande amor, meu grande incentivador e meu maior crítico. Obrigada por todo carinho e total apoio, por todo amor e dedicação depositados em nossa relação.

A minha “alma gêmea irmã” e a melhor amiga **Vivian**, obrigada pela sincera amizade, pelo companheirismo, por me conhecer tão bem e por estar sempre disposta a me ajudar.

A **todos os meus amigos** (não vou citar nomes para não esquecer ninguém), que apesar de não entenderem perfeitamente o que faço (com

exceção de **Bruna Neves**), torcem por mim e renovam minhas energias a cada encontro.

A professora **Elisabeth Wazlawick** e as colegas de mestrado (**Letícia Führ**) e iniciação científica que me acolheram em seu laboratório com muito chá da tarde, carinho e confiança para compartilhar do mesmo espaço.

Ao **Programa de Pós-graduação em Nutrição** e a todos os meus **professores**, obrigada por todo conhecimento transmitido.

A **minha turma de mestrado**, uma turma linda, extraordinariamente companheira e de mulheres muito corajosas. Foi muito mais fácil a jornada ao lado de profissionais competentes e parceiras.

A **Alyne Cardoso**, vizinha e amiga de turma; foi muito bom conhecer uma pessoal especial como você, obrigada por todo apoio durante esta jornada.

Aos **profissionais da equipe multidisciplinar de Fibrose Cística** do Hospital Infantil Joana de Gusmão, principalmente a Nutricionista **Eliana Barbosa**, me acolheram e sempre estiveram dispostos a me ajudar e a dividir comigo todos os acontecimentos.

A querida **Marta Winck**, técnica de enfermagem da equipe multidisciplinar de Fibrose Cística; obrigada pelo auxílio durante a minha coleta de dados, obrigada pelos momentos de descontração, conselhos. Foi maravilhoso ter a sua companhia.

Aos queridos **funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME)** do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Foram longas tardes de pesquisa aos prontuários dos pacientes, com direito a café e a uma mesa só para mim.

A querida **Candice da Silva Rodrigues**, secretária da Pós Graduação em Nutrição, pela atenção e competência.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior**, pela contribuição financeira com a concessão da bolsa de estudo.

EPÍGRAFE

*A verdadeira viagem da descoberta não consiste em procurar novas paisagens,
mas em possuir novos olhos.
Marcel Proust*

RESUMO

Introdução: A presença da mutação mais comum e frequente da Fibrose Cística (FC), a delta F508, está relacionada a manifestações clínicas mais severas da doença e com a piora do estado nutricional. Estes são fatores que estão inter-relacionados com a nutrição e atualmente poucos elucidados. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação do estado nutricional e os fatores dietéticos em pacientes com FC portadores da mutação delta F508.

Métodos: Estudo transversal (setembro/2012 a junho/2013) com crianças e adolescentes com FC, atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), Santa Catarina, com idade ≥ 5 anos, com exame de genotipagem para a presença da mutação delta F508 e sem doenças associadas (nanismo, microcefalia e hipotireoidismo congênito). Foram coletadas variáveis sociodemográficas, clínicas, de estado nutricional e de consumo alimentar. O estado nutricional foi representado pelo Índice de Massa Corpórea (IMC) em percentil utilizando as curvas de crescimento do *World Health Organization* (2006). O consumo alimentar foi avaliado através de 3 dias de registros alimentares não consecutivos (2 dias durante a semana e 1 dia de final de semana). A média do consumo alimentar obtida através dos 3 dias de registro foi ajustado para variância intrapessoal e interpessoal e pelo valor calórico total (VCT) através do método residual utilizando modelo de regressão linear. Os participantes foram divididos em três grupos de acordo com a presença da mutação delta F508: homozigotos delta F508, heterozigotos delta F508 e ausência da mutação delta F508. Para análise estatística foram utilizados teste de qui-quadrado, Fisher, ANOVA e Kruskal-Wallis. Foi utilizada a regressão de Poisson para estimar as razões de prevalência (RP) para $IMC \geq 25^\circ$ e para um $VCT \geq 150\%$ *Estimated Energy Requirement* (EER) na presença da mutação delta F508. Em todas as análises foi considerado o valor de 5% como nível de significância estatística.

Resultados: Um total de 36 pacientes foi avaliado (mediana de 8,6 anos; IQ 6,8 - 12,5; 50% do sexo masculino), sendo 27,7% (n = 10) homozigotos delta F508, 47,3% (n = 17) heterozigotos delta F508 e 25,0% (n = 9) não apresentavam a mutação. Os pacientes homozigotos delta F508 demonstraram ter um menor percentil de IMC ($21,9 \pm 23,3^\circ$ vs. $30,1 \pm 26,1^\circ$ e $52,2 \pm 29,3^\circ$; $p = 0,017$) quando comparados aos pacientes heterozigotos e sem a presença da mutação, respectivamente. Quando o consumo alimentar foi analisado, os pacientes portadores da mutação delta F508, homozigotos e heterozigotos, tiveram um menor

consumo do VCT (%EER) em relação aos pacientes com ausência desta mutação ($130,6 \pm 17,8\%$ vs. $115,0 \pm 32,5\%$ e $146,2 \pm 27,9\%$; $p = 0,033$). Além disso, na análise do VCT em categorias, os pacientes homocigotos e heterocigotos para mutação delta F508, apresentaram valores menores de prevalência $\geq 150\%$ EER quando comparados ao grupo dos pacientes sem esta mutação ($10,0\%$; IC95% 0,4 – 64,1 vs. $5,9\%$; IC95% 0,0 - 45,9 e $44,4\%$; IC95% 11,8 – 88,2; $p = 0,026$). Tais associações foram confirmadas no modelo de regressão de Poisson onde foi demonstrada uma associação negativa e significativa entre a presença da mutação delta F508 e um IMC $\geq 25^\circ$ e um VCT $\geq 150\%$ EER: pacientes homocigotos e heterocigotos delta F508 tiveram uma prevalência 60% menor de um IMC $\geq 25^\circ$ (RP 0,4; IC95% 0,2-0,8) e uma prevalência 90% menor de um VCT $\geq 150\%$ EER (RP 0,1; IC95% 0,02-0,3). Modelos ajustados para função pulmonar, %EER e IMC ($p < 0,05$ para todos os modelos).

Conclusão: Pacientes portadores da mutação delta F508 apresentaram um menor percentil de IMC e menor consumo calórico diário comparado aos pacientes sem a mutação.

Palavras chave: Fibrose Cística. Mutação delta F508. Estado Nutricional. Dieta.

ABSTRACT

Introduction: The presence of the most common and frequent mutation of Cystic Fibrosis (CF), delta F508, is related to more severe clinical manifestations of the disease and worsening nutritional status. These factors are interrelated with nutrition and currently few elucidated. The aim of this study was to evaluate the association between nutritional status and dietary factors in CF patients with the delta F508 mutation.

Methods: Cross-sectional study (September/2012 to June/2013) with children and adolescents with CF treated at the Hospital Infantil Joana (HIJG), Santa Catarina, Brazil, aged ≥ 5 years, with a genotyping test for the presence of the mutation delta F508 and without comorbidities (dwarfism, microcephaly and congenital hypothyroidism). We collected sociodemographic variables, clinical variables, nutritional status variables and food consumption variables. Nutritional status was represented by body mass index (BMI) percentile, using the growth curves of the World Health Organization (2006). Dietary intake was assessed using 3-day food records nonconsecutive (two days during the week and 1 day weekend). The average food consumption obtained through the 3-day record was set for within-person variance, between-person variance and the total caloric value (TCV) through the residual method using linear regression model. The participants were divided into three groups according to the presence of the delta F508: delta F508 homozygotes, heterozygotes delta F508 and absence of the mutation delta F508. For statistical analysis we used chi-square, Fisher, ANOVA and Kruskal-Wallis. We used Poisson regression to estimate prevalence ratios (PR) for BMI $\geq 25^\circ$ and TCV $\geq 150\%$ of Estimated Energy Requirement (%EER) in the presence of the delta F508. In all analyzes, we considered the 5% statistical significance level.

Results: A total of 36 patients were evaluated (median 8.6 years, IQ 6.8 to 12.5, 50% male), 27.7% (n = 10) homozygous delta F508, 47.3 % (n = 17) heterozygotes delta F508 and 25.0% (n = 9) had no mutation. Patients homozygous delta F508 shown to have a lower BMI percentile ($21.9 \pm 23.3^\circ$ vs. $30.1 \pm 26.1^\circ$ and $52.2^\circ \pm 29.3$, $p = 0.017$) compared with patients heterozygous and without the presence of mutation, respectively. When food intake was analyzed, patients with the delta F508 mutation, homozygotes and heterozygotes, had a lower consumption of VCT (%EER) compared to patients without this mutation ($130.6 \pm 17.8\%$ vs. $115, 0 \pm 32.5\%$ and $146.2 \pm 27.9\%$, $p = 0.033$). Furthermore, the analysis of VCT into categories, patients

homozygous and heterozygous for delta F508, showed the lowest prevalence $\geq 150\%$ EER when compared with patients without this mutation (10.0%, 95% CI 0.4 - 64.1 vs. 5.9%, 95% CI 0.0 to 45.9 and 44.4%, 95% CI 11.8 to 88.2, $p = 0.026$). When food intake was analyzed, patients with the delta F508 mutation, homozygous ($130.6\% \pm 17.8$, $p = 0.033$) and heterozygotes ($115.0\% \pm 32.5$, $p = 0.033$) were found to have a lower consumption VCT above EER compared to patients without this mutation ($146.2\% \pm 27.9$, $p = 0.033$). Furthermore, the analysis of VCT into categories according to EER, patients homozygous and heterozygous for delta F508, showed the lowest prevalence $\geq 150\%$ EER when compared with patients without this mutation (10.0%; 95%CI 0.4 – 64.1 vs. 5.9%; 95%CI 0.0 – 45.9 vs. 44.4%; 95%CI 11.8 – 88.2; $p = 0.026$, respectively). The associations were confirmed in the Poisson regression model which was demonstrated a significant and negative association between the presence of the delta F508 and a BMI ≥ 25 ° and VCT $\geq 150\%$ EER: heterozygous and homozygous delta F508 had lower prevalence 60% to BMI ≥ 25 ° (PR 0.4, 95%CI 0.2-0.8) and lower prevalence 90% to VCT $\geq 150\%$ EER (PR 0.1, 95%CI 0.02 to 0, 3). Models adjusted for lung function, %EER and BMI ($p < 0.05$ for all models).

Conclusion: Patients with the delta F508 mutation had a lower BMI percentile and lower daily calorie consumption compared to patients without the mutation.

Key words: Cystic fibrosis. Delta F508 mutation. Nutritional status. Diet.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CB	Circunferência do Braço
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrana Condutance Regulator</i> (regulador de condutância transmembrana da fibrose cística)
cm	Centímetro
CMB	Circunferência Muscular do Braço
DCT	Dobra cutânea triциptal
deltaF508	<i>Deletion of Phenylalanine at 508</i> (deleção da fenilalanina na posição 508)
DM	Diabete melito
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (Ácido desoxirribonucleico)
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i> (Ingestão diária de referência)
EER	<i>Estimated Energy Requirement</i> (Necessidade de energia estimada)
ENaC	<i>Epithelial Sodium Channel</i> (Canal de sódio epitelial)
FC	Fibrose Cística
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de Massa Corpórea
IQ	Intervalo Interquartil
IP	Insuficiência pancreática
IRT	<i>Immuno-Reactive Trypsin</i> (Tripsina imunorreativa)
kb	Kilobase
kg	Quilograma
m	Metro
mm	Milímetro
mmol/l	Milomol por litro
mg/dl	Miligramas por decilitro
ng/ml	Nanograma por mililitro
pH	Potencial de Hidrogênio
RDA	<i>Recommended Dietary Allowances</i> (Recomendação Dietética adequada)
RP	Razão de prevalência
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ácido ribonucleico)
UFC/mL	Unidade formadores de colônia por mililitro
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Domínios moleculares que regulam a atividade da <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> (CFTR).....	31
Figura 2 - Fisiopatologia da Fibrose Cística	32
Figura 3 - Fluxograma das atividades desenvolvidas na pesquisa	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Descritores utilizados para a revisão bibliográfica, 2013. . 27	
Quadro 2 - Linha do tempo ¹ dos principais acontecimentos no mundo, no Brasil e no estado de Santa Catarina na Fibrose Cística.....	28
Quadro 3 - Classes de mutações da proteína <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>	33
Quadro 4 - Expressões respiratórias presentes na Fibrose Cística.	35
Quadro 5 -Expressões digestivas presentes na Fibrose Cística.....	36
Quadro 6 – Fatores relacionados ao desequilíbrio energético ¹ em indivíduos com Fibrose Cística.	39
Quadro 7 – Recomendações e necessidade de energia para indivíduos com Fibrose Cística ao longo dos anos.	41
Quadro 8 – Estudos dos principais fenótipos associados com a mutação delta F508 do gene CFTR da Fibrose Cística.	45
Quadro 9 – Estudos dos principais fenótipos sem associação positiva com a mutação delta F508 do gene CFTR da Fibrose Cística.....	50
Quadro 10 – Classificação e nível de medida da variável de exposição do estudo.	60
Quadro 11 - Classificação e nível de medida das variáveis de mediação e de desfecho ¹ do estudo.	60
Quadro 12 - Brasil - Pontos de corte do Critério de Classificação Econômica Brasil.	63
Quadro 13 –Fórmulas para o cálculo da Necessidade de Energia Estimada (EER: <i>Estimated Energy Requirement</i>) da <i>Dietary Reference Intakes</i>	69
Quadro 14 – Coeficiente de Nível de Atividade Física (NAF)	69

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	22
2 REFERENCIAL TEÓRICO	27
2.1 FIBROSE CÍSTICA: MOMENTOS HISTÓRICOS	27
2.2 PROGNÓSTICO E EPIDEMIOLOGIA	30
2.3 FISIOPATOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA	31
2.4 EXPRESSÕES CLÍNICAS DA FIBROSE CÍSTICA	35
2.5 ESTADO NUTRICIONAL NA FIBROSE CÍSTICA	37
2.6 DIETOTERAPIA NA FIBROSE CÍSTICA	40
2.7 MUTAÇÃO DELTA F508, EXPRESSÕES CLÍNICAS E NUTRICIONAIS ..	43
3 HIPÓTESE	53
4 OBJETIVOS	55
4.1 OBJETIVO GERAL	55
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
5 METODOLOGIA	57
5.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA	57
5.2 AMOSTRA E AMOSTRAGEM	57
5.3 PROTOCOLO DA PESQUISA	58
5.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	60
5.5 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO	62
5.5.1 Variável de exposição	62
5.5.2 Variáveis sociodemográficas	63
5.5.3 Variáveis para a avaliação clínica	63
5.5.4 Variáveis para a avaliação do estado nutricional	65
5.5.5 Variáveis para a avaliação do consumo alimentar	67
5.6 CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	70
6 RESULTADOS	73
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	97
REFERÊNCIAS	99
ANEXOS	111
ANEXO A – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa - HIJG	113
ANEXO B – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa - UFSC	117
APÊNDICES	119
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ..	121
APÊNDICE B – Ficha de pesquisa	123
APÊNDICE C - Registro alimentar	125
APÊNDICE D – Nota de Imprensa	127

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, causada por mutações no gene regulador de condutância transmembrana (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* - CFTR). Este gene dá origem a uma proteína localizada na membrana apical das células do pulmão, pâncreas, fígado, intestino e testículos, recebe o mesmo nome de seu gene e é responsável pela regulação do transporte de cloro, sódio (*epithelial sodium channel* - ENaC) e água. (KEREM et al., 1989; RIORDAN et al., 1989; ROMMENS et al., 1989).

A FC é caracterizada por uma grande variedade de expressões clínicas, onde vários são os órgãos afetados, além de uma considerável variabilidade na intensidade e grau de progressão da doença. (MICKLE; CUTTING, 2008). Tal heterogeneidade dos fenótipos existentes pode ser atribuída ao genótipo. Atualmente, existem 1.940 mutações identificadas no gene CFTR. (CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE, 2013). Estas mutações são classificadas em classes de I a V de acordo com os mecanismos pelos quais interrompem a função da proteína de membrana. (O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009).

Para esta doença, existe um interesse substancial no estudo da influência do genótipo no fenótipo, porém, de acordo com “*Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice*” usar a classe de mutações para estabelecer associações estatísticas deve ser feito apenas em estudos populacionais e não é recomendado para previsões individuais, pois esta classificação não foi desenvolvida como uma ferramenta de prognóstico clínico. (CASTELLANI et al., 2008).

Desta forma, os estudos das relações genótipo e fenótipo focam na investigação de mutações em específico, e dentre elas destaca-se a mais comum e frequente, a mutação delta F508. (CASTELLANI et al., 2008). A mutação delta F508 (*deletion of Phenylalanine at 508*) é caracterizada por uma deleção de três pares de bases, citosina-timina-timina (CTT), que resulta na perda de um único aminoácido, a fenilalanina na posição 508 da proteína. Está presente em aproximadamente 70% dos alelos em estatística mundial. (CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE, 2013).

No Brasil, dados genéticos mais recentes são os informados no 1º relatório anual de 2009 do Registro Brasileiro de FC. Dos 1.249 indivíduos registrados no ano de 2009, apenas 519 tinham exame de genotipagem, destes, 23,5% eram homocigotos para a mutação delta

F508. (GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA, 2009).

Os pacientes homocigotos delta F508 geralmente têm expressões clínicas mais pronunciadas em relação a outros genótipos sem esta mutação, tais como: maiores níveis de cloro no suor (MCKONE et al., 2003); maior prevalência de insuficiência pancreática (KEREM et al., 1990; MCKONE et al., 2003); função pulmonar diminuída, levando ao diagnóstico precoce da doença (JOHANSEN et al., 1991; KEREM et al., 1990; MCKONE et al., 2003), bem como ao maior risco de mortalidade prematura (MCKONE et al., 2003).

Por outro lado, apesar de já existirem estudos da relação entre a presença de um determinado genótipo, particularmente a mutação delta F508, e fenótipos que afetam a nutrição como, por exemplo, pior estado nutricional (KEREM et al., 1990; KELLER et al., 2003; MCKONE et al., 2003; STEPHENSON et al., 2013), elevado gasto energético (TOMEZSKO et al., 1994; THOMSON et al., 1996), desenvolvimento do diabetes melito (PREUMONT et al., 2007) e níveis diminuídos de ácidos graxos essenciais (STRANDVIK et al., 2001); estes são fatores inter-relacionados ainda não plenamente elucidados.

O curso clínico da doença e a qualidade de vida são influenciados diretamente pelo estado nutricional dos indivíduos com FC, sendo a desnutrição um difícil desafio no tratamento destes pacientes. (MILLA, 2007; STALLINGS et al., 2008). Os fatores que contribuem para a perpetuação do agravamento do estado nutricional estão relacionados ao desequilíbrio energético ocasionado pelo aumento do gasto energético (aumento do trabalho respiratório; medicações, quadro inflamatório crônico e genótipo), redução do consumo alimentar e aumento das perdas (perdas intestinais devido a insuficiência pancreática, perda de sal no suor, perda proteica no escarro, glicosúria). (DURIE; PENCHARZ, 1989; PENCHARZ; DURIE, 1993; ANTHONY et al., 1999; PENCHARZ; DURIE, 2000; ARIAS et al., 2001; SINAASAPPEL et al., 2002; DODGE; TURCK, 2006; OLIVEIRA et al., 2007; BURDET et al., 1999; EMERSON et al. 2002; BRENNAN et al., 2004; TOMEZSKO et al., 1994). Desta forma, com o objetivo de atenuar o agravamento do quadro nutricional recomenda-se para pacientes com FC um aumento na ingestão de 110% a 200% da necessidade de energia para um melhor ganho de peso. (STALLINGS et al., 2008).

Neste sentido, observando que as expressões clínicas da doença têm associações com a presença da mutação delta F508, é possível

também que venha a modular os fatores dietéticos e o estado nutricional de pacientes portadores desta mutação.

Desta forma, este estudo teve como principal objetivo avaliar a associação do estado nutricional e fatores dietéticos em pacientes com Fibrose Cística portadores da mutação delta F508, atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão do Estado de Santa Catarina.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A pesquisa de artigos científicos para a revisão de literatura desta dissertação de mestrado foi realizada nos periódicos dos bancos de dados *Scielo* (*Scientific Electronic Library Online*), *MEDLINE* (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e *SciVerse Scopus*.

Os descritores utilizados para a pesquisa estão de acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH) da *National Library of Medicine* (quadro 1). Foram utilizados os operadores booleanos *OR* e *AND* para combinar os descritores da pesquisa.

Para aumentar a especificidade foram utilizados também os sinais gráficos de aspas (“ ”) e parênteses [()].

Quadro 1 - Descritores utilizados para a revisão bibliográfica, 2013.

Descritores em Português	Descritores em Inglês
Ácido graxo essencial	<i>Essential fatty acid</i>
Adolescente	<i>Adolescent</i>
Avaliação nutricional	<i>Nutritional assessment</i>
Consumo alimentar	<i>Food consumption</i>
Criança	<i>Children</i>
Delta F508	<i>Delta F508</i>
Dieta	<i>Diet</i>
Estado nutricional	<i>Nutritional status</i>
Estatura	<i>Height</i>
Fenótipo	<i>Phenotype</i>
Fibrose Cística	<i>Cystic fibrosis</i>
Função pulmonar	<i>Pulmonary function</i>
Gasto energético	<i>Energy expenditure</i>
Genótipo	<i>Genotype</i>
Índice de massa corpórea	<i>Body mass index</i>
Ingestão energética	<i>Energy intake</i>
Ingestão alimentar	<i>Food intake</i>
Peso	<i>Weight</i>

2.1 FIBROSE CÍSTICA: MOMENTOS HISTÓRICOS

No século XVI já aparecem na literatura as primeiras referências a prováveis indivíduos com FC por meio de relatos de autópsias. Nos séculos XVIII e XIX, as histórias do folclore da Europa fazem alusões àquelas crianças que quando beijadas apresentassem um gosto salgado, estariam encantadas ou enfeitiçadas e morreriam

precocemente. Abaixo, no quadro 2, segue uma linha do tempo, dos principais acontecimentos no mundo, no Brasil e no estado de Santa Catarina, baseada em Reis e Damaceno (1998) e Lopes (2009), e outras referências complementares.

Quadro 2 - Linha do tempo¹ dos principais acontecimentos no mundo, no Brasil e no estado de Santa Catarina na Fibrose Cística.

(continua)

1905	Landsteiner referiu o íleo meconial, associado à insuficiência pancreática exócrina em recém-nascido.
1936	Fanconi descreveu o caso de uma criança com características clínicas de doença celíaca, porém com insuficiência pancreática exócrina associada e doença pulmonar, cuja necropsia encontrou-se bronquiectasias e fibrose do pâncreas.
1938	Dorothy Andersen descreveu, minuciosamente, uma nova entidade com características clínicas, anatomopatológicas e epidemiológicas, que foi chamada de fibrose cística do pâncreas. Fez considerações sobre o caráter familiar e a patogenia da afecção, ressaltou a necessidade de diferenciar a fibrose do pâncreas da doença celíaca.
1944	Farber, fundamentado pela presença de muco muito espesso nas secreções dos pacientes, formulou a hipótese de que este era responsável pelas lesões pulmonares e pancreáticas, designando o termo “mucoviscidose”.
1949	Gesteira publicou no Brasil, o primeiro estudo sobre FC. Revisou os conhecimentos sobre a doença e seus métodos de diagnósticos e chamou atenção para a ausência de publicações até aquela data.
1953	Di Sant’Agnese et al. observaram pela primeira vez a secreção aumentada de eletrólitos no suor.
1955	Fundada nos Estados Unidos da América a <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> .
1955	Shwachman et al. reportaram pela primeira vez a Diabetes relacionada a FC.
1958	Padronização do teste do suor por Gibson e Cooke, padrão ouro para o diagnóstico da FC até hoje. Nesse mesmo ano foi publicado o escore clínico de Shwachman, por Shwachman e Kulczycki, que ainda hoje é muito utilizado como indicador do estado clínico dos pacientes.

Quadro 2 - Linha do tempo¹ dos principais acontecimentos no mundo, no Brasil e no estado de Santa Catarina na Fibrose Cística.

(conclusão)

1964	Fundada a <i>International Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis) Association</i> , instituição que desde então desempenha papel importante na promoção de eventos e divulgação dos conhecimentos sobre a FC, auxilia a criação de novas associações, fomento para pesquisa e formação de profissionais especializados.
1968	Shwachman e Holsclaw justificaram a infertilidade presente na maioria dos homens com FC ao descrever a obstrução do deferente e tubos seminíferos.
1979	Crossley demonstrou o aumento, no sangue, da tripsina imunorreativa, disponibilizando um método muito prático que atualmente é utilizado no rastreamento da FC na triagem neonatal.
1979	Fundada a Associação Brasileira de Apoio a Mucoviscidose
1980	Iniciaram-se Congressos e Jornadas Médicas Multidisciplinares pela Sociedade Brasileira de Pediatria.
1983	Paul Quinton e sua equipe começaram a desvendar o defeito básico da secreção do íon cloro.
1985	O gene da FC foi localizado no braço longo do cromossomo 7, o qual foi clonado e sequenciado pelos mesmos pesquisadores em Toronto e Michigan. Este trabalho foi publicado, no ano de 1989, em três artigos na revista <i>Science</i> ² .
1991	Fundada a Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico.
2001	A triagem neonatal (chamada popular de teste do pezinho) para fenilcetonúria e hipotireoidismo congênito foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) em 1992, mas somente em 2001, o Ministério da Saúde pela portaria GM/MS n.º 822 de 06 de junho de 2001 criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal ampliando pelo SUS o diagnóstico precoce para Fibrose Cística, anemia falciforme e outras hemoglobinopatias, além dos já disponibilizados ³ . No ano de 2012, os estados de Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais e Espírito Santo estão habilitados na fase III do programa de triagem, que contempla o diagnóstico para FC com a dosagem do tripsinogênio imunorreativo acoplado à pesquisa de mutações genéticas ⁴ .
2003	Criou-se o Grupo Brasileiro de Estudos em Fibrose Cística.
2006	Aconteceu o I Congresso Brasileiro sobre FC em São Paulo.
2008	Houve o início das pesquisas sobre FC pelo Programa de Pós-graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina.
2012	Foi realizado o IV Congresso Brasileiro sobre FC em Santa Catarina.

Fonte:¹REIS; DAMACENO, 1998; LOPES, 2009; ² KEREM et al., 1989; RIORDAN et al., 1989; ROMMENS et al., 1989; ³ BRASIL, 2001; ⁴ BRASIL, 2012.

2.2 PROGNÓSTICO E EPIDEMIOLOGIA

Entre 1930 e 1940, quando a FC foi descrita por Dorothy Anderson (1938), a mediana de sobrevida não atingia os 5 anos de idade. Nessa ocasião, 80% das crianças com FC morriam no primeiro ano de vida.

Na década de 1980 havia grande diferença entre a média de sobrevida de indivíduos com FC nos Estados Unidos e Canadá, que era de 27 e 30 anos, respectivamente e na América Latina, em que a média era de 6 anos. (MACRI et al., 1991). Na Itália (VIVIANI et al., 2003) durante o período de 1988 a 2000 e na Alemanha (STERN et al., 2008) durante o período de 1995 a 2005, houve um aumento da mediana de sobrevida destes indivíduos de 14 para 22 anos e de 18,5 para 23,7 anos, respectivamente.

Na década de 1990, a sobrevida média destes indivíduos no Brasil, segundo Camargos, Guimarães e Reis (2000) era de 12,6 anos. Em Minas Gerais, com poucos casos (menos de 200 pacientes), a estimativa de sobrevida na década de 70 era de 5,4 anos de vida, na década de 80 subiu para 9,2 anos e, nos primeiros quatro anos da década de 90, a sobrevida era de 12,6 anos. (REIS; CAMARGOS; ROCHA, 1998). Na casuística de Alvarez et al. (2004) foram estudados 104 pacientes atendidos em São Paulo, entre 1990 e 2000; a mediana de sobrevida após o diagnóstico foi de 18,4 anos.

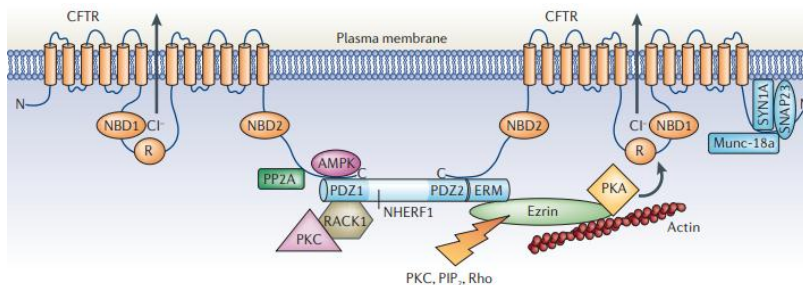
A incidência da FC é variável de acordo com as etnias. Na Europa a incidência é de aproximadamente 1 cada 2500 nascidos vivos. (LOPES, 2009). No Brasil, Raskin et al. (2008) analisando 2.683 recém-nascidos de cinco estados da região Sul e Sudeste encontrou uma incidência de 1:7576 nascidos vivos.

De acordo com o 1º relatório anual de 2009 do Registro Brasileiro de FC, neste ano foram registrados 1.249 indivíduos com FC no Brasil. Os quatro primeiros estados com maior número de registros foram São Paulo (401 registros - 32,1%), Rio Grande do Sul (254 registros - 20,3%), Bahia (243 registros -19,5%) e Santa Catarina (127 registros - 10,2%). Do total dos registros, 74% eram de etnia branca, 54% do sexo masculino, com mediana de idade de 10,46 anos (0,1 – 74). Ao descrever a idade por faixa etária 28,3% tinham entre 5 a 10 anos, 23,6% entre 10 a 15 anos, 13% entre 15 a 20 anos e do total 80,4% tinham menos de 18 anos.

2.3 FISIOPATOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA

A FC é uma doença genética autossômica recessiva, causada por mutações no gene regulador de condutância transmembrana (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* - CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7, no locus 7q3, formado por 250kb de ácido desoxirribonucleico (DNA) e 27 éxons. Este gene codifica uma molécula de ácido ribonucleico (RNA) mensageiro, que transcreve uma proteína de membrana, composta de 1.480 aminoácidos, localizada na membrana apical das células, que recebe o mesmo nome de seu gene e é responsável pela regulação do transporte de cloro, sódio (*epithelial sodium channel* - ENaC) e água. (KEREM et al., 1989; RIORDAN et al., 1989; ROMMENS et al., 1989).

Figura 1 - Domínios moleculares que regulam a atividade da *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR).



Legenda: AMPK: AMP kinase; CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; Cl⁻: Chloride ion; ERM: ezrin, radixin, moesin binding domain; NBD: nucleotide-binding domain; NHERF1: Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor isoform-1; PDZ: which are named after the three proteins in which this domain was first described (PSD95, Dlg, and ZO-1); PIP₂: phosphatidylinositol bisphosphate; PKA: protein kinase A; PKC: protein kinase C; PP2A: protein phosphatase-2A; R: regulatory domain; RACK1: receptor for activated C-kinase-1; SNAP23: synaptosome-associated protein 23 kDa; SYNTAXIN: syntaxin-1A.

Fonte: GUGGINO e STANTON, 2006.

A proteína CFTR faz parte da família de transportadores *adenosine triphosphate (ATP)-binding-cassette* (ABC)¹ e está ligada à

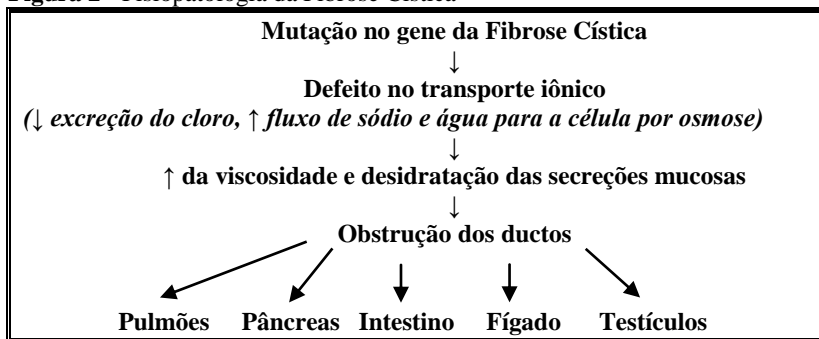
¹Os transportadores ABC estão presentes em todos os organismos vivos e realizam a translocação de solutos através da membrana celular por sistema da hidrólise de ATP. Realizam a absorção de nutrientes em bactérias e outros

membrana com diversos domínios funcionais: dois domínios de ligação nucleotídica (codificados pelos éxons 9-12 e 19-23), um domínio regulador (éxons 12-14a) e dois domínios de transporte transmembrânico (éxons 3-7 e 14b-18) (Figura 1). (GUGGINO e STANTON, 2006).

Cada um destes últimos domínios consiste em seis segmentos transmembrânicos. O domínio de ligação nucleotídica² (NBD2) confere atividade ao canal de cloro regulado por monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Os dois grupos simétricos da proteína na membrana estão separados por um domínio regulatório (R) que contém regiões para fosforilação pela proteína quinase A (PKA) e C (PKC). A CFTR contém vários outros domínios responsáveis por controlar o fluxo de cloro e o ENaC. (GUGGINO e STANTON, 2006).

A CFTR está expressa na membrana apical de células das vias aéreas, do intestino, dos tecidos reprodutivos e hepáticos, nas glândulas exócrinas do pâncreas, ductos sudoríparos e sua ausência ou função parcial está relacionada à fisiopatologia da FC. (LOPES, 2009).

Figura 2 - Fisiopatologia da Fibrose Cística



Fonte: Adaptado de Lopes, 2009.

As mutações presentes no gene CFTR provocam desde o funcionamento parcial até ausência de atividade da proteína, levando a redução na excreção do cloro, maior fluxo de sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e secundariamente de água para a célula por ação osmótica, resultando no aumento da viscosidade das secreções,

processos como a transdução de sinais, secreção de proteína, de drogas, resistência a antibióticos e apresentação de antígeno. Doenças como fibrose cística, adrenoleucodistrofia e doença de Stargardt são causadas por defeitos no sistema ABC de transporte. (SCHNEIDER; HUNKE, 1998).

favorecendo a obstrução dos ductos. São classificadas em classes de I a V de acordo com os mecanismos pelos quais interrompem a função da proteína de membrana. (O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009). No quadro 3 estão descritas as classes das mutações e seu efeito na CFTR.

Entre as manifestações clássicas da FC estão a doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática e alterações de eletrólitos no suor (Figura 2). (LUCA; MENEZES; OCAMPOS, 2009; LOPES, 2009).

Quadro 3 - Classes de mutações da proteína *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*.

Classe	Efeito na CFTR	Mutações
Classe I	Ausência na síntese	rp1282X, Gly542X
Classe II	Processamento defeituoso da proteína	Phe508del, Asn1303Lys, Gly85Glu, Leu1065Pro, Asp1507, Ser549Arg
Classe III	Defeito na regulação a CFTR não é ativada	Gly551Asp, Ser492Phe, Val520Phe, Arg553Gly, Arg560Thr, Arg560Ser
Classe IV	Redução no transporte de cloro através da membrana apical	Ala455Glu, Arg117Cys, Asp1152His, Leu227Arg, Arg334Trp, Arg117His
Classe V	Síntese reduzida	3849+10kb C→T, 1811+1-6kb A→G, IVS8-5T, 2789+5G→A

Fonte: O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009.

Segundo o Banco de Dados de Mutações da FC existem atualmente 1.940 mutações identificadas ao longo do gene CFTR, sendo a mais comum e frequente a mutação delta F508 (*deletion of Phenylalanine at 508*). Esta é caracterizada por uma deleção de três pares de bases, citosina-timina-timina (CTT), que resulta na perda de um único aminoácido, a fenilalanina na posição 508 da proteína, estando presente em aproximadamente 70% dos alelos em estatística mundial. (CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE, 2013). Os outros 30% de mutações identificadas são bastante heterogêneas, com menos de 20 mutações que ocorrem numa frequência mundial de mais de 0,1%. (CASTELLANI et al., 2008).

As mutações refletem a origem geográfica de uma população e variam de acordo com a etnia dos indivíduos. A mutação delta F508 está ligada fortemente a descendência europeia e tem alta incidência na população caucasóide. Na Europa, há uma variação de 20% a 90%

dependendo da região. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004). No Brasil, na coorte retrospectiva de Alvarez et al. (2004), a mutação delta F508 esteve presente em 50% dos 192 cromossomos estudados de uma amostra de 104 pacientes com FC em São Paulo, sendo 18,75% homozigotos para esta mutação.

Raskin et al. (2008) em um estudo multicêntrico, nos estados da região sul e sudeste encontraram uma frequência de 48% da mutação delta F508 e uma incidência de 1 a cada 7576 nascidos vivos para homozigotos delta F508, sendo que 1 a cada 44 eram portadores desta mutação em pelo menos um alelo. No estado de Santa Catarina a incidência foi de 1 a cada 12.195 nascidos vivos para homozigotos delta F508, sendo 1 a cada 56 indivíduos portadores de uma mutação em um alelo.

Dados genéticos mais recentes são os informados no 1º relatório anual de 2009 do Registro Brasileiro de FC. Dos 1.249 indivíduos registrados neste ano, apenas 519 tinham exame de genotipagem, destes, 23,5% eram homozigotos para delta F508.

O diagnóstico para a FC é feito a partir do rastreamento iniciado na triagem neonatal (chamada popularmente de teste do pezinho) baseado na dosagem de tripsinogênio imunorreativo (*Immuno-Reactive Trypsin* - IRT). O IRT é um precursor da enzima pancreática tripsina, cuja concentração costuma estar persistentemente elevada no sangue dos recém-nascidos com FC, mesmo nos casos onde ainda há suficiência pancreática. Este aumento ocorre porque a fibrose pancreática, que a maioria destes pacientes apresenta, já ocorre no período intra-útero, levando a um refluxo das enzimas pancreáticas para a circulação, com aumento dos níveis do IRT. (ROSA et al., 2009).

É estabelecido como referência um valor de IRT abaixo de 110 ng/ml em sangue total, em até 30 dias de vida. Após este período, o IRT tende a baixar sua concentração e normalizar no sangue, não valendo mais como base para triagem. Se o resultado da dosagem é positivo, deverá ser realizada nova dosagem após duas semanas (décimo quinto dia de vida) e até no máximo o trigésimo dia. E se ainda se mostrar elevada, um teste de eletrólitos no suor (a concentração de cloro no suor > 60 mmol/l suporta o diagnóstico de FC) ou análise de DNA para verificar a presença de mutações, deve ser realizado para tentativa de confirmação diagnóstica. (BRASIL, 2004; ROSA et al., 2009).

Cada indivíduo herda um gene CFTR do pai e um gene CFTR da mãe. Quando uma mutação é encontrada em somente um alelo, o indivíduo é chamado de portador da FC. Na doença autossômica recessiva, os pais são portadores do gene, mas não têm sintomas. A

probabilidade de nascer, em cada gravidez, é de 25% para um filho com doença, 50% para um filho portador e 25% para um filho saudável. (SARAIVA-PEREIRA et al., 2011).

2.4 EXPRESSÕES CLÍNICAS DA FIBROSE CÍSTICA

As expressões clínicas da doença estão relacionadas ao defeito genético básico que resulta no aumento da viscosidade das secreções, favorecendo a obstrução dos ductos nas células das vias aéreas, pancreáticas, hepáticas e intestinais. (LUCA; MENEZES; OCAMPOS, 2009; LOPES, 2009).

Nas células de todo epitélio das vias aéreas o defeito genético básico da FC provoca secreção de cloro reduzida pela atividade defeituosa da CFTR, associada ao incremento na atividade do ENaC, levando à absorção de água pelas células epiteliais, redução do volume do líquido de revestimento da superfície epitelial e aumento na sua viscosidade. (VERKMAN; SONG; THIAGARAJAH, 2003; LOPES, 2009). Como resultado há o prejuízo da depuração mucociliar, acúmulo de partículas inaladas, levando as expressões descritas no quadro 4, e tendo como resultado a diminuição da função pulmonar. (MILLA et al., 2007).

Quadro 4 - Expressões respiratórias presentes na Fibrose Cística.

Expressões respiratórias
Colonização por patógenos: <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Burkholderiacepacia</i> . (LOPES, 2009).
Liberação de citocinas pró-inflamatórias precedem a infecção: Cisteinil-leucotrienos, prostaglandinas e seus metabólitos provocam bronco-constricção, vasodilatação e atuam como mediadores potentes da inflamação (liberação de Interleucinas 1, 2, 8 e fator de necrose tumoral alfa). (DÖRING e GULBINS, 2009; COHEN e PRINCE, 2012).
Infiltração de neutrófilos: Neutrófilos liberam elastase neutrofílica, espécies reativas de oxigênio e grande quantidade de DNA no muco, levando a destruição da matriz de tecido conjuntivo pulmonar, metaplasia das células caliciformes, redução da frequência de batimentos ciliares, clivagem de imunoglobulinas e proteínas do complemento e piora da viscoelasticidade e adesividade do muco. (TOSI, ZAKEN, BERGER, 1990; YOUSEFI et al., 2009).

Nas células pancreáticas o defeito genético leva a obstrução dos canalículos pancreáticos, em função do muco espesso, com diminuição

da liberação das enzimas para o duodeno, resultando em gorduras, proteínas e carboidratos não hidrolisados, com consequente má absorção e perda fecal destes nutrientes, causando diarreia, distensão abdominal e desnutrição. (SINAASAPPEL et al., 2002; LOPES, 2009).

Estima-se que 85 a 95% dos indivíduos com FC apresentam perda progressiva da função pancreática exócrina, levando a retenção de enzimas e ao processo inflamatório crônico com fibrose, conhecidos como insuficientes pancreáticos (IP). Os demais têm a função do pâncreas preservada, sendo chamados de pacientes com suficiência pancreática. Estes têm melhor prognóstico, pois conseguem manter melhor seu estado nutricional. (SINAASAPPEL et al., 2002; TAYLOR; ASWANI, 2003). Outras expressões digestórias decorrentes da IP estão descritas no quadro 5.

O tratamento da IP compreende a terapia de reposição enzimática, visando principalmente o controle da má absorção dos nutrientes, proporcionando a manutenção ou recuperação do estado nutricional, além de possibilitar a diminuição dos sintomas gastrintestinais e o consumo de dietas com gordura. (SINAASAPPEL et al., 2002; BOROWITZ et al., 2002; BOROWITZ et al., 2009).

Quadro 5 -Expressões digestivas presentes na Fibrose Cística.

(continua)

Expressões digestivas
Diminuição da secreção de bicarbonato: O pH do duodeno acidifica, com consequente inibição da atividade das enzimas pancreáticas e precipitação dos ácidos biliares, contribuindo ainda mais para a má absorção das gorduras. (SINAASAPPEL et al., 2002; LOPES, 2009).
Íleo meconial: Ocorre a obstrução do íleo terminal por um mecônio espesso constituído de muco anormal, secretado pelas células calciformes e glândulas de Brunner. (EVANS; FITZGERALD; MCKAY, 2001; LOPES, 2009).
Aumento da resistência periférica à ação da insulina: Justifica-se por diversos mecanismos: infecções pulmonares, maior esforço físico para respirar, gasto energético elevado, fibrose hepática subclínica, elevação dos hormônios cortisol e catecolaminas, níveis elevados de citocinas e de fator de necrose tumoral- α . (BRENNAN et al., 2004; STALVEY; FLOTTE, 2009; MORAN et al., 2010).
Diabete melito (DM): O acometimento exócrino pode levar a DM e inicia-se pela obstrução dos ductos pancreáticos por mucina, atrofia dos ácinos e substituição por tecido fibrogorduroso. Com o tempo, as ilhotas de <i>Langerhans</i> passam a apresentar depósitos de amiloide, semelhante do que é visto no DM do tipo 2 com consequente declínio da função endócrina. (BRENNAN et al., 2004; STALVEY; FLOTTE, 2009; MORAN et al., 2010).

Quadro 5 - Expressões digestivas presentes na Fibrose Cística.

(conclusão)

Expressões digestivas
Colonopatia fibrosante: Inflamação, encurtamento e fibrose progressiva da submucosa do cólon, associada ao uso de altas doses da enzima pancreática; leva a dor e distensão abdominal após o consumo de alimentos, anorexia, dificuldade para ganhar peso, alteração do hábito intestinal, hemorragia digestiva e ascite. (BOROWITZ et al., 1995; FITZSIMMONS et al., 1997).
Refluxo gastro-esofageano: Desencadeado por relaxamento transitório do esfíncter esofageano inferior, retardo do esvaziamento gástrico (dieta rica em gordura) ou aumento da pressão intra-abdominal. Pode ser desencadeado secundário à doença pulmonar, devido: o achatamento do diafragma pela hiper-insuflação pulmonar, tosse. (SINAASAPPEL et al., 2002; BRODZICKI; TRAWINSKA-BARTNICKA; KORZON, 2002).
Crescimento bacteriano: Em decorrência do: uso crônico de antibióticos, supressão da acidez gástrica por medicamentos, alteração das secreções pancreáticas e biliares, alteração da motilidade intestinal e acúmulo de muco. (FRIDGE et al., 2007), o que leva a um excesso de bactérias no intestino delgado e desencadeia um processo inflamatório na mucosa intestinal, desconjugação de sais biliares e fermentação de carboidratos. (QUERA; QUIGLEY; MADRID, 2005).

No fígado e nas vias biliares o defeito básico da FC provoca hiperviscosidade do muco pelas células canaliculares, com conseqüente diminuição do fluxo biliar, devido a bile pobre em água, levando à obstrução dos ductos biliares intra-hepáticos. Ocasionalmente ocasiona dilatação ductular, achatamento do epitélio ductal, retenção de ácidos biliares. Há indução de resposta inflamatória com a liberação de citocinas, fatores de crescimento e produtos da peroxidação de lipídeos que estimulam a síntese e a deposição de colágeno, iniciando um processo de fibrogênese de maneira focal (fibrose biliar focal) que evolui em anos para fibrose em ponte e cirrose biliar multilobular. (NARKEWICZ, 2001; COLOMBO et al., 2002; COLOMBO et al., 2006).

2.5 ESTADO NUTRICIONAL NA FIBROSE CÍSTICA

Em 1979, Gurwitz et al. sugeriram que a nutrição do indivíduo era tão importante quanto a doença pulmonar no prognóstico da FC. Desde então, é reconhecido que o estado nutricional dos indivíduos com FC influencia no curso da doença, bem como na sua qualidade de vida, sendo a desnutrição um dos mais graves e difíceis desafios no tratamento destes pacientes. (MILLA, 2007; STALLINGS et al., 2008).

A desnutrição na FC é multifatorial e está relacionada à progressão da doença. O quadro pode manifestar-se por facetas variadas, como parada do crescimento, emagrecimento acentuado, deficiências nutricionais específicas, puberdade retardada e grande comprometimento da função pulmonar. (PENCHARZ; DURIE, 1993; PENCHARZ; DURIE, 2000). Além disso, a desnutrição ainda leva a uma diminuição da atividade física, da tolerância ao exercício e conduz a uma deterioração da função imunológica e a um déficit de antioxidantes que favorece o estabelecimento de um quadro inflamatório e infeccioso. (ARIAS et al., 2001; SINAASAPPEL et al., 2002).

Os fatores que contribuem para a perpetuação do agravamento nutricional, já foram descritos por Durie e Pencharz em 1989, e estão relacionados ao desequilíbrio energético ocasionado pelo aumento da necessidade nutricional e das perdas, e redução do consumo alimentar. Estes fatores foram descritos em detalhes no quadro 6.

O ponto de corte para eutrofia em indivíduos com FC, conforme estabelecido pelo *Cystic Fibrosis Foundation Nutrition Consensus Report* de 2002, é acima do percentil 25 para o índice antropométrico de peso/estatura (0-2 anos) e de Índice de Massa Corpórea (IMC) para a idade (2-20 anos). (BOROWITZ et al., 2002).

Entretanto, na revisão sistemática de Stallings et al. (2008), os autores realizaram uma coorte retrospectiva dos dados da *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* e concluíram que pacientes diagnosticados até os dois anos de idade que apresentavam peso/comprimento igual ou acima do percentil 50 tinham melhores parâmetros de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) dos 6 aos 15 anos. Para crianças e adolescentes de 2 a 20 anos um VEF_1 igual ou acima de 80% esteve associado com IMC igual ou acima do percentil 50. Assim, a *Cystic Fibrosis Foundation* determinou como meta que o índice de peso/estatura até os 2 anos de idade e que o IMC (2 aos 20 anos) deve ser mantido igual ou acima do percentil 50 em virtude de ser o valor correspondente aos melhores parâmetros de função pulmonar.

Essa relação entre estado nutricional e função pulmonar já é bastante conhecida e estudada, e sabe-se que pode ser equilibrada quando a perda de peso é interrompida. Valores de percentis normais para os indicadores peso/idade, altura/idade, peso/altura e IMC/idade estão associados com melhor função pulmonar por meio do indicador VEF_1 e melhor sobrevida em crianças e adultos com FC. (STEINKAMP; WIEDEMANN, 2002; KONSTAN et al., 2003;

PETERSON; JACOBS; MILLA, 2003; KASTENER-COLE et al. 2005; STEPHENSON et al., 2013).

Na coorte prospectiva de Yen, Quinton, e Borowitz (2013) com dados de 3142 pacientes da *Cystic Fibrosis Foundation Registry* (EUA) nascidos entre 1989 e 1992 o maior peso até os 4 anos de idade esteve associado a melhor velocidade de crescimento anual, melhor função pulmonar, menos complicações relacionadas a FC e melhor sobrevivência até a idade de 18 anos.

Quadro 6 – Fatores relacionados ao desequilíbrio energético¹ em indivíduos com Fibrose Cística.

Fatores que contribuem para a perpetuação do agravamento nutricional
O gasto energético em repouso eleva-se em 110 a 130% devido:
<ul style="list-style-type: none"> - aumento do trabalho respiratório; - efeito de algumas medicações (broncodilatadores)²; - quadro inflamatório crônico e infecções crônicas, particularmente causadas por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, estão relacionadas a um aumento de 25–80% no gasto energético em repouso³; - DM relacionado à FC cursa com o aumento do gasto energético basal⁴ e - pacientes homocigotos para a mutação delta F508 apresentam uma elevação no gasto energético em repouso em torno de 23%;
As perdas estão relacionadas com ¹ :
<ul style="list-style-type: none"> - perdas intestinais: relacionam-se com a insuficiência pancreática e hepática, alteração da parede intestinal por hipersecreção mucosa e ressecções intestinais. Essas perdas podem representar aproximadamente 10% a 20% da necessidade energética, podendo ser maior quando há presença de esteatorreia intensa e azotorreia; - perda de sal no suor e a perda proteica no escarro podem atingir de 1 a 5% da necessidade energética e - glicosúria: quando a DM não foi ainda diagnosticada ou está mal controlada⁴.
A redução do consumo energético deve-se a inúmeros fatores que podem estar presentes na FC como ¹ :
<ul style="list-style-type: none"> - esofagite secundária ao refluxo gastro-esofageano; - anorexia relacionada à problemas respiratórios, gastrintestinais, psicológicos; - infecção e inflamação crônicas (citocinas pró-inflamatórias); - tosse e deglutição de secreção em lactentes e - depressão e transtornos da conduta alimentar.

Fonte: ¹DURIE; PENCHARZ, 1989; PENCHARZ; DURIE, 1993; ANTHONY et al., 1999; PENCHARZ; DURIE, 2000; ARIAS et al., 2001; SINAASAPPEL et al., 2002; DODGE; TURCK, 2006; OLIVEIRA et al., 2007; ²BURDET et al., 1999; ³EMERSON et al. 2002; ⁴BRENNAN et al., 2004; ⁵TOMEZSKO et al., 1994.

2.6 DIETOTERAPIA NA FIBROSE CÍSTICA

Acreditava-se até a década de 70 que a recuperação do estado nutricional de indivíduos com FC deveria ser por meio de dietas hipolipídicas visando diminuir os efeitos da má absorção consequente da insuficiência pancreática. Em meados da década de 80, começaram a surgir os primeiros estudos que contribuíram com a mudança nas recomendações da conduta dietoterápica que permanecem até hoje, responsável pela melhora na sobrevida destes indivíduos. (DARLING; WEBER, 1984).

As primeiras evidências de estudos e revisões de literatura que descreveram que uma alta ingestão calórica favorece o estado nutricional sugeriram que uma recomendação de energia de 110% a 150% da *Recommended Daily Allowance* (RDA) estavam associadas a um melhor estado nutricional. (MANSELL et al., 1984; ROY; DARLING; WEBER, 1984).

Entretanto, a grande mudança no curso clínico da doença, aconteceu com o clássico estudo comparativo conduzido entre os centros de referência das cidades de Toronto, no Canadá e Boston, nos Estados Unidos da América (EUA). Foi observada uma grande diferença na mediana de idade de sobrevivência: 30 anos em Toronto e 21 anos em Boston, bem como os indivíduos de Toronto apresentavam um melhor estado nutricional. Os aspectos do tratamento eram similares nos dois centros, com exceção da dieta. Os pacientes de Boston recebiam uma dieta hipolipídica, com menor aporte calórico e o centro de referência de Toronto, desde 1970 encorajava uma dieta hipercalórica, sem nenhum tipo de restrição de lipídios, ajustando apenas a reposição enzimática. Os autores concluíram que, apesar da doença pulmonar ser a maior causa de mortalidade na FC, a melhora no estado nutricional esteve associado com melhor recuperação em longo prazo. (COREY et al., 1988).

Após a repercussão do estudo de Corey et al. (1988) é possível encontrar na literatura científica evidências positivas da relação entre ingestão de energia e estado nutricional. Muitos são os estudos que confirmaram o equilíbrio desta relação através de uma maior ingestão energética resultando num maior ganho de peso. (SKYPALA et al., 1998; STEINKAMP et al., 2000; WALKOWIAK; PRZYSLAWSKI; 2003; POWERS et al., 2005). Com base nestas evidências e devido ao desequilíbrio energético que ocorre nestes indivíduos, recomenda-se um aumento da necessidade de energia diária estabelecida para indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo.

Quadro 7 – Recomendações e necessidade de energia para indivíduos com Fibrose Cística ao longo dos anos.

Darling; Weber, 1984	Recomenda-se uma ingestão de energia 130% da RDA. A revisão também sugere recomendações para ingestão de micronutrientes e ácido graxo linolênico. Os autores reforçam que as recomendações são bastante empíricas, mas são prudentes para o conhecimento atual.
Ramsey et al., 1992 Consenso organizado pela <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> dos Estados Unidos da América	Para indivíduos com crescimento normal e quadro de esteatorréia controlado, a ingestão calórica deve ser de acordo com a RDA para sexo e idade, e assume-se que não há a necessidade de ingerir além da RDA. Se o indivíduo apresentar falha no crescimento, deve-se utilizar uma fórmula para um cálculo específico (descrita em detalhes no artigo) baseado na atividade do indivíduo, função pulmonar e grau de má absorção de nutrientes.
Sinaasappel et al., 2002 Consenso europeu organizado pela <i>European Cystic Fibrosis Society</i>	Recomenda-se que quando o estado nutricional ou crescimento estiverem anormais, a dieta deve fornecer um excesso de 120% da RDA através de suplementos orais ou alimentação via enteral.
Borowitz et al., 2002 Consenso organizado pela <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> e <i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>	A ingestão de energia deve ser avaliada com base no ganho de peso e na reserva de gordura. Não há método perfeito para estimar a necessidade de calorias de indivíduos com Fibrose Cística, assim, a conduta clínica deve ser baseada no resultado do ganho de peso e crescimento da criança. Frequentemente requerem uma maior ingestão de gordura (35 a 40% das calorias totais diárias) do que o recomendado para a população em geral.
Stallings et al., 2008 Revisão sistemática a pedido da <i>Cystic Fibrosis Foundation</i> dos Estados Unidos da América	Crianças acima de 2 anos e adultos, devem ter uma ingestão de energia melhor que o padrão estabelecido para a população em geral para suportar a manutenção do peso em adultos e o ganho de peso em crianças. Recomenda-se de 110% a 200% da necessidade média de energia de pessoas saudáveis para mesma idade e sexo em conjunto com intervenção comportamental. E, se for o caso, aumentar a densidade calórica através do uso de suplementação nutricional oral ou enteral para promover o ganho de peso.

Um dos consensos mais antigos de nutrição para indivíduos com FC utiliza a recomendação de energia baseada no cálculo da *Recommended Daily Allowance* (RDA), sugerindo que um aumento na ingestão calórica aconteça apenas quando houver falha no crescimento. (RAMSEY et al., 1992). O consenso europeu (SINAASAPPEL et al., 2002) reforça as primeiras recomendações da década de 80 (DARLING; WEBER, 1984) onde a dieta deve fornecer 120% da RDA. E o consenso norte americano recomenda que ingestão de lipídeos represente 35% a 40% das calorias totais diárias. (BOROWITZ et al., 2002).

A partir da substituição da RDA pelas *Dietary Reference Intakes* (DRIs) recomenda-se a utilização da estimativa de necessidade de energia através *Estimated Energy Requirement* (EER) da DRI. (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002). Entretanto, como não existe uma referência de fórmula única para o cálculo de necessidade de energia para FC, Trabulsi et al. (2007) avaliaram seis fórmulas para cálculo de necessidade de energia para crianças de 6 a 8 anos com FC e insuficiência pancreática, e compararam-nas com o método de água duplamente marcada. Concluíram que a fórmula de estimativa de necessidade de energia da DRI (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002) deve ser usada para estabelecer o gasto de energia total para os que têm FC leve ou moderada. Alterações de peso e estatura, bem como de outros indicadores nutricionais devem ser monitorados para modificar esta estimativa conforme as necessidades individuais e evolução de cada paciente.

A última recomendação encontrada na literatura deriva de uma revisão sistemática a pedido da *Cystic Fibrosis Foundation* dos Estados Unidos da América; onde os autores encontraram boas evidências para recomendar um aumento na ingestão de 110% a 200% da necessidade de energia para um melhor ganho de peso. (STALLINGS et al., 2008).

Tais recomendações têm sido consideradas como o principal fator de melhoria no prognóstico na maioria dos indivíduos com FC e atualmente não se justifica a ocorrência da falência nutricional ou retardo no crescimento destes pacientes. As atuais recomendações são destinadas para pacientes com FC independente do tipo de mutação e até o presente momento não há nenhum tipo de recomendação dietoterápica específica para pacientes portadores da mutação delta F508 no gene CFTR da FC.

2.7 MUTAÇÃO DELTA F508, EXPRESSÕES CLÍNICAS E NUTRICIONAIS

A FC é caracterizada por uma grande variedade de expressões clínicas. Quando não detectada pela triagem neonatal, os pacientes são diagnosticados através do acompanhamento clínico, onde vários são os órgãos afetados, em diferentes idades, desde o nascimento até a idade adulta. Além disso, há uma considerável variabilidade na intensidade e grau de progressão da doença e dos órgãos envolvidos. (KEREM; KEREM et al., 1996).

Apesar da melhora da sobrevida dos pacientes com FC em geral (devido ao fornecimento de enzimas pancreáticas, o suporte nutricional e de antibióticos para infecções pulmonares, fisioterapia e atendimento multidisciplinar) variações nas expressões clínicas individuais continuam a existir, mesmo com o recebimento de cuidados similares. (DAVIS et al., 2006).

Tal heterogeneidade dos fenótipos existentes pode ser atribuída a vários fatores, entre eles o genótipo. Atualmente, existem 1.940 mutações identificadas no gene CFTR (*Cystic Fibrosis Mutation Database* – acesso em julho de 2013) e são divididas de acordo com os mecanismos pelos quais interrompem a função da proteína em classe de I a V (já apresentadas no quadro 3).

Para esta doença, existe um interesse substancial no estudo da influência do genótipo no fenótipo, porém, de acordo com “*Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice*” usar a classe de mutações para estabelecer associações estatísticas deve ser feito apenas em estudos populacionais e não é recomendado para previsões individuais, pois esta classificação não foi desenvolvida como uma ferramenta de prognóstico clínico. (CASTELLANI et al., 2008).

Desta forma, os estudos das relações genótipo e fenótipo focam desde o início na investigação de uma mutação em específico (e não em uma classe de mutações em específico), a mais comum e frequente: a mutação delta F508. (CASTELLANI et al., 2008).

Os pacientes homocigotos delta F508 geralmente têm expressões clínicas mais pronunciadas em relação a outros genótipos sem esta mutação, tais como:

- ***maiores níveis de cloro no suor*** (104 mmol homocigotos delta F508; 99 mmol heterocigotos delta F508/G85E e 93 mmol para outras mutações - MCKONE et al., 2003);

- **maior prevalência de insuficiência pancreática** (99% homozigotos delta F508 e 36% com outras mutações - KEREM et al., 1990; 92% homozigotos delta F508 e 87% outros genótipos heterozigotos delta F508 - MCKONE et al., 2003);
- **menor função pulmonar** ($VEF_1 < 50\%$ para homozigotos delta F508 - JOHANSEN et al., 1991; 61% de VEF_1 homozigotos delta F508 e 80% de VEF_1 com outras mutações - KEREM et al. 1990; 77% de VEF_1 homozigotos delta F508 e 86% de VEF_1 outros genótipos heterozigotos delta F508 - MCKONE et al. 2003);
- **diagnóstico precoce da doença** (7 meses homozigotos delta F508 e 16,5 meses heterozigotos delta F508 - JOHANSEN et al., 1991; 1,8 anos homozigotos delta F508, 4,4 anos heterozigotos delta F508 e 8,4 anos outras mutações - KEREM et al., 1990; 2,5 anos homozigotos delta F508 e 6,4 anos outros genótipos heterozigotos delta F508 - MCKONE et al., 2003);
- **maior risco de mortalidade** (pode chegar até 17,4 vezes maior que outros genótipos heterozigotos delta F508 -MCKONE et al., 2003).

Dentro das expressões nutricionais, o impacto relativo à presença da mutação delta F508 no curso clínico da doença está principalmente relacionado aos seguintes fenótipos: mau estado nutricional, elevado gasto energético, DM, níveis diminuídos de ácidos graxos essenciais, e redução da densidade mineral óssea. A descrição dos principais estudos que avaliaram tais associações positivas estão descritos no quadro 8.

Entretanto, há outros estudos que não encontraram associação positiva para a presença da mutação delta F508 e alguns fenótipos, o que evidencia que apesar da grande variabilidade existente ser devido ao genótipo, fatores ambientais também podem exercer influência (incluindo efeitos benéficos e prejudiciais do tratamento) (quadro 9).

Quadro 8 – Estudos dos principais fenótipos associados com a mutação delta F508 do gene CFTR da Fibrose Cística.

(continua)

Autor/Ano/ País	Delimitação do estudo	População total e idade /População com o genótipo investigado	Objetivo	Resultados
Kerem et al.1990 Canadá	Coorte Retrospectiva 1977-1980	293 indivíduos com idade entre 10 e 23 anos. Destes: - 151 homocigotos delta F508 - 117 heterocigotos delta F508 - 25 com outras mutações	Avaliar a associação entre os fenótipos clínicos da FC e a mutação delta F508	Percentil de peso no grupo com IP 39º homocigotos delta F508 42º heterocigotos delta F508 31º com outras mutações
Tomezsko et al. 1994 Filadélfia	Transversal controlado	50 crianças com idade entre 6 e 9 anos. Destas: - 25 com FC e com insuficiência pancreática (14 homocigotos e 11 heterocigotos delta F508) - 25 saudáveis (grupo controle)	Avaliar o gasto energético total em crianças com FC e com insuficiência pancreática	O grupo FC apresentou gasto energético total 12% mais elevado que o grupo controle O subgrupo de homocigotos delta F508 apresentou gasto energético total 23% mais elevado que o grupo controle

Quadro 8 – Estudos dos principais fenótipos associados com a mutação delta F508 do gene CFTR da Fibrose Cística.

(continuação)

Autor/Ano/ País	Delineamento do estudo	População total e idade / População com o genótipo investigado	Objetivo	Resultados
Thomson et al.1996 Austrália	Transversal controlado	Crianças com idade menor de 2 anos: Destas: - 18 com FC (11 homocigotos e 7 heterocigotos deltaF508) - 13 saudáveis (grupo controle)	Avaliar o gasto energético de repouso no curso da FC, antes do início de doença pulmonar evidente	A média do gasto energético foi 30% maior em crianças delta F508 homocigotos quando comparadas ao grupo controle
Strandvik et al. 2001 Suécia	Transversal controlado	196 crianças e adultos com idade entre 3 meses e 54 anos. Destes: - 51 homocigotos delta F508 - 34 heterocigotos delta F508 - 25 outras mutações - 86 saudáveis (grupo controle)	Determinar se o perfil de ácidos graxos dos fosfolipídeos em pacientes com FC está relacionado a mutação no gene da CFTR	Homocigotos delta F508 apresentaram concentrações séricas menores de ácido linoleico 18:2 (19,7 mol%) do que heterocigotos (20,5 mol%) e grupo controle (22,6 mol%) Homocigotos delta F508 apresentaram concentrações séricas menores de ácido docosahexaenóico 22:6 (2,4 mol%) do que heterocigotos (2,8 mol%) e grupo controle (3,2 mol%)

Quadro 8 – Estudos dos principais fenótipos associados com a mutação delta F508 do gene CFTR da Fibrose Cística.

(continuação)

Autor/Ano/ País	Delineamento do estudo	População total e idade / População com o genótipo investigado	Objetivo	Resultados
Navarro et al. 2002 Chile	Transversal	25 indivíduos com idade entre 18 meses e 25 anos. Destes: - 7 homozigotos delta F508 - 11 heterozigotos delta F508 - 7 outras mutações	Avaliar a relação entre genótipo e fenótipos de um grupo de pacientes com FC	A presença da mutação delta F508 foi associada a insuficiência pancreática e a piora do estado nutricional
Keller et al. 2003 Suíça	Coorte retrospectiva Grupo A: 1982 – 1996 Grupo B: 1968 - 1980	Crianças com idade de 0 e 11 anos. Destes: - A: 35 homozigotas delta F508 - B: 40 homozigotas delta F508	Avaliar se os valores de peso e altura em crianças homozigotas delta F508 estão abaixo dos valores das crianças saudáveis	Crianças homozigotas delta F508 apresentaram valores de altura, peso e IMC abaixo dos valores normais para crianças saudáveis da mesma idade e sexo
McKone et al. 2003 Estados Unidos	Coorte retrospectiva 1991 - 1999	28.455 indivíduos com média de idade de 11,9±11,1 anos. Destes foram genotipados: - 6213 homozigotos delta F508 - 2391 heterozigotos delta F508/outra mutação - 2262 heterozigotos delta F508 - 1551 outras mutações	Examinar o efeito do genótipo da proteína CFTR na mortalidade e no fenótipo de doença	Altura 141 cm Homozigotos delta F508 144 cm delta F508/3849+10 kB Peso 37,0 kg Homozigotos delta F508 42,1 kg delta F508/A455E

Quadro 8 – Estudos dos principais fenótipos associados com a mutação delta F508 do gene CFTR da Fibrose Cística.

(continuação)

Autor/Ano/ País	Delineamento do estudo	População total e idade / População com o genótipo investigado	Objetivo	Resultados
King et al. 2005 Austrália	Estudo transversal	85 adultos com média de idade de 29,9±7,7 anos. Destes: - 39 homocigotos delta F508 -36 heterocigotos delta F508 -10 com outras mutações	Determinar a prevalência da redução da densidade mineral óssea em adultos com FC e identificar os determinantes de sua redução num modelo de análise ajustada	Homocigotos e heterocigotos delta F508 tiveram os menores scores-Z de densidade mineral óssea que indivíduos com outras mutações A análise ajustada mostrou que o genótipo delta F508 e o sexo masculino foram associados independentemente com baixa densidade mineral óssea
Kastener-Cole et al. 2005 Inglaterra	Estudo transversal	2987 indivíduos com idade entre 0,8 meses e 57,7 anos, todos homocigotos delta F508. Destes: - 1118 adultos - 949 adolescentes - 920 crianças	Avaliar sobrepeso e obesidade em crianças e adultos com FC	9% das crianças e adolescentes estavam com sobrepeso e 1,2% estavam obesas. Os resultados mostraram um efeito benéfico do alto IMC para o VEF₁

Quadro 8 – Estudos dos principais fenótipos associados com a mutação delta F508 do gene CFTR da Fibrose Cística.

(conclusão)

Autor/Ano/ País	Delineamento do estudo	População total e idade / População com o genótipo investigado	Objetivo	Resultados
Preumont et al. 2007 Bélgica	Transversal	76 indivíduos com idade entre 14 e 42 anos. Destes: - 43 homozigotos delta F508 - 33 heterozigotos delta F508	Determinar o fenótipo clínico de acordo com a mutação delta F508 e analisar suas características de acordo com o <i>status</i> de tolerância a glicose	Dos 76 indivíduos avaliados, 51 apresentaram tolerância normal a glicose (TNG) e 25 tolerância anormal a glicose (TAG) Dos indivíduos homozigotos delta F508, 40% apresentaram TAG e 100% apresentaram insuficiência pancreática.
Stephenson et al. 2013 Canadá	Coorte prospectiva 1985 – 2011	909 adultos. Destes, 579 com exame de genotipagem: - 256 homozigotos delta F508 - 249 heterozigotos delta F508 - 74 outras mutações	Descrever o estado nutricional e avaliar sua relação com a função pulmonar	42,2% dos homozigotos estavam desnutridos (IMC < 18,5 kg/m ²)

Quadro 9 – Estudos dos principais fenótipos sem associação positiva com a mutação delta F508 do gene CFTR da Fibrose Cística

(continua)

Autor/Ano/ País	Delineamento do estudo	População total e idade / População com o genótipo investigado	Objetivo	Resultados
Tomezsko et al. 1994 Filadélfia	Transversal controlado	50 crianças com idade entre 6 e 9 anos. Destas: - 25 com FC e com insuficiência pancreática (14 homozigotos e 11 heterozigotos delta F508) - 25 saudáveis (grupo controle)	Avaliar o gasto energético total em crianças com FC e com insuficiência pancreática	O subgrupo de homozigotos delta F508 apresentou gasto energético total 23% mais elevado que o grupo controle, porém não foi encontrada diferença significativa na ingestão calórica diária entre os homozigotos, heterozigotos e grupo controle
Kawchak, et al. 1996 Inglaterra	Estudo de coorte prospectiva 3 anos	53 indivíduos. Destes: - 14 homozigotos delta F508 - 7 heterozigotos delta F508 - 4 outras mutações - 26 crianças controle Ambos os grupos com idade média de 7,8 anos no início do estudo	Comparar a ingestão dietética (3 registros alimentares) de crianças com FC e grupo controle, e acompanhar o estado nutricional função pulmonar durante o estudo	Para ingestão de energia e escores z de peso ou altura não foi encontrada nenhuma diferença entre os homozigotos delta F508 e heterozigotos delta F508 e outras mutações

Quadro 9 – Estudos dos principais fenótipos associados com a mutação delta F508 do gene CFTR da Fibrose Cística.

(continuação)

Autor/Ano/ País	Delineamento Do estudo	População total e idade / População com o genótipo investigado	Objetivo	Resultados
Bines et al. 2002 Austrália	Estudo transversal	69 crianças. Destas: - 23 homozigotos delta F508 - 19 heterozigotos delta F508 - 3 outras mutações (idade média de 7,7 anos) - 24 crianças controle (idade média de 9 anos)	Determinar se existe um defeito no metabolismo energético de crianças com FC através do gasto energético em repouso, gasto energético total e ingestão de energia metabolizada	Em todos os desfechos analisados não houve diferença estatística entre os genótipos
Figueroa et al. 2002 Estados Unidos	Estudo transversal	192 pacientes (idade média de 30 anos). Destes: - 30 pacientes com FC com triacilglicerol elevado - 63% homozigotos delta F508 - 23% heterozigotos delta F508 - 14% outros mutações - 30 pacientes com FC sem triacilglicerol elevado (controle) - 53% homozigotos delta F508 - 27% heterozigotos delta F508 - 20% outros mutações	Determinar se concentrações de triacilglicerol elevadas diferem de acordo com a presença ou ausência da mutação delta F508 em pacientes com FC	Não foi encontrada diferença significativa para os níveis de triacilglicerol para as mutações

Quadro 9 – Estudos dos principais fenótipos associados com a mutação delta F508 do gene CFTR da Fibrose Cística.

(conclusão)

Autor/Ano/ País	Delineamento do estudo	População total e idade / População com o genótipo investigado	Objetivo	Resultados
Davis et al. 2002 Estados Unidos Inglaterra	Estudo de coorte prospectiva 1 ano	12 crianças (avaliadas aos 1, 6 e 12 meses). Destes: - 8 homozigotos delta F508 - 4 heterozigotos delta F508 Dados de crianças controle para comparação foram retirados de estudos anteriores do mesmo grupo de pesquisa	Determinar se o gasto energético total está elevado em crianças com FC	O gasto energético total não foi estatisticamente diferente entre homozigotos e heterozigotos, apenas quando comparadas as crianças com FC com o grupo controle
White et al. 2007 Inglaterra	Estudo transversal controlado	103 indivíduos com idade de 5 a 16 anos: Destes: 58 crianças com FC - 39 homozigotos delta F508 - 19 heterozigotos delta F508 45 crianças controle	Determinar se o estado nutricional e a ingestão energética variam de acordo com a idade em crianças com FC	Escore de peso, estatura e IMC não apresentou diferença estatística significativa entre homozigotos e heterozigotos

3 HIPÓTESE

A importância dos fatores genéticos na patogênese da FC já está bem estabelecida na literatura científica, bem como a importância da nutrição na sobrevivência destes indivíduos. No entanto, existem múltiplos fatores inter-relacionados que afetam a nutrição que ainda não estão plenamente elucidados. Visto que as expressões clínicas da doença têm associações com a presença da mutação delta F508, é possível também que venha a modular os fatores dietéticos e o estado nutricional de pacientes portadores desta mutação.

Uma vez que este tipo de estudo ainda não foi realizado com os pacientes do Hospital Infantil Joana de Gusmão do estado de Santa Catarina, questiona-se:

“Existe associação do estado nutricional e os fatores dietéticos de pacientes com Fibrose Cística portadores da mutação delta F508?”

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a possível associação do estado nutricional e os fatores dietéticos em crianças e adolescentes com Fibrose Cística portadores da mutação delta F508.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Classificar os participantes de acordo com a presença e ausência da mutação delta F508;
- Caracterizar sociodemograficamente os pacientes com FC de acordo com a presença e ausência da mutação delta F508;
- Avaliar as características clínicas dos participantes no momento da pesquisa de acordo com a presença e ausência da mutação delta F508;
- Avaliar o estado nutricional de acordo com a presença e ausência da mutação delta F508;
- Avaliar o consumo alimentar de acordo com a presença e ausência da mutação delta F508.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Estudo transversal (BONITA, BEAGLEHOLE, KJELLSTRÖM, 2010), realizado no período de julho de 2012 a junho de 2013, no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) da cidade de Florianópolis/Santa Catarina, centro de referência para tratamento pediátrico de FC do estado.

Participaram crianças e adolescentes de 5 a 15 anos com FC, residentes no estado de Santa Catarina, integrantes da Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico (ACAM).

O atual projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do HIJG (Registro no CEP-HIJG n.º 011/2012, Parecer do CONEP n.º 03/2012) e da Universidade Federal de Santa Catarina (Parecer n.º 31145) (ANEXO A e B).

5.2 AMOSTRA E AMOSTRAGEM

A amostra e o processo de amostragem foram por conveniência. (MEDRONHO, 2009).

A amostra foi composta por crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com diagnóstico de FC. Estes foram recrutados convenientemente, no dia em que compareceram a consulta agendada no Ambulatório Interdisciplinar de FC do HIJG durante o período de setembro de 2012 a junho de 2013 (o dia de ambulatório para os pacientes com FC acontecia 1 (uma) vez por semana, toda sexta-feira).

O processo de amostragem foi conduzido através de convite para participação no estudo aos responsáveis após verificar a elegibilidade dos pacientes, em pesquisa prévia ao prontuário, por meio dos seguintes critérios de inclusão:

- a) idade ≥ 5 anos (o exame de avaliação da função pulmonar é realizado a partir desta idade);
- b) ter o exame de genotipagem para a presença da mutação delta F508;

Critério de exclusão:

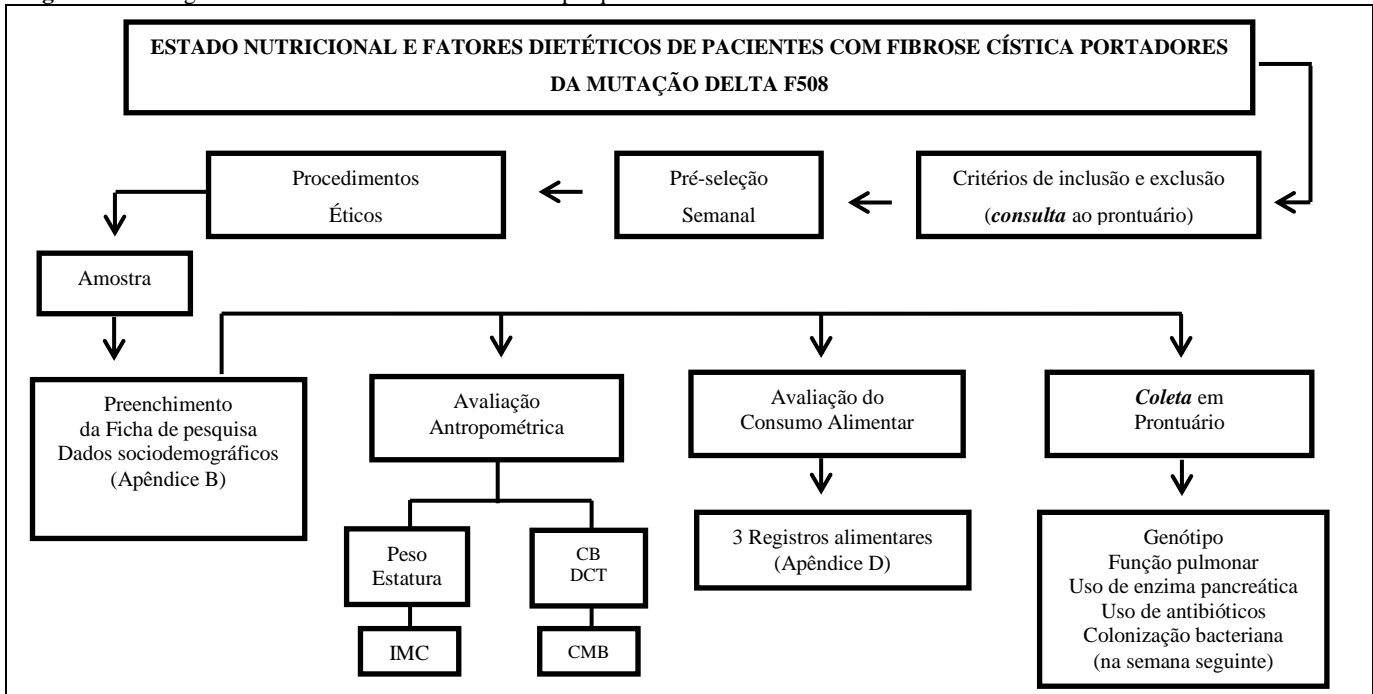
- a) ter doença associada que influencie nos desfechos analisados (nanismo, microcefalia e hipotireoidismo congênito).

Aquele indivíduo que atendeu aos critérios de inclusão foi convidado no dia da consulta agendada, a participar do estudo por meio do convite aos pais e/ou responsável. Os mesmos foram esclarecidos sobre a pesquisa, e posteriormente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) que descreve informações sobre o projeto (o termo obedeceu ao modelo proposto pela instituição onde se realizou a pesquisa). O documento foi assinado em duas vias ficando uma cópia anexada à ficha do participante e a outra com um dos pais e/ou responsável.

5.3 PROTOCOLO DA PESQUISA

O fluxograma das atividades desenvolvidas nesta pesquisa pode ser observado na figura 3 e o detalhamento de cada variável nas sessões subsequentes.

Figura 3 - Fluxograma das atividades desenvolvidas na pesquisa



Legenda: IMC: índice de massa corpórea; CB: circunferência do braço; DCT: dobra cutânea tricriptal; CMB: circunferência muscular do braço.

5.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

O quadro 10 descreve como a variável de exposição foi categorizada, assim como o quadro 11 descreve as variáveis de mediação e de desfecho agrupadas em 4 blocos (sociodemográficas, clínicas, de estado nutricional e de consumo alimentar) e seus respectivos níveis de medida.

Quadro 10 – Classificação e nível de medida da variável de exposição do estudo.

Variável	Classificação	Nível de medida
Genótipo	Catégorica Nominal Politômica	Homozigoto delta F508 Heterozigoto delta F508 Ausência delta F508
Genótipo	Catégorica Nominal Dicotômica	Presença mutação delta F508 Ausência mutação delta F508

Quadro 11 - Classificação e nível de medida das variáveis de mediação e de desfecho¹ do estudo.

(continua)

Variável	Classificação	Nível de medida
<i>Variáveis sociodemográficas</i>		
Sexo	Catégorica Nominal Dicotômica	Masculino Feminino
Idade do paciente	Numérica contínua	Anos
Idade do responsável	Numérica contínua	Anos
Escolaridade do responsável	Numérica contínua	Anos
Nível econômico	Catégorica Nominal Dicotômica	Classe B (B1 e B2) Classe C (C1 e C2)
<i>Variáveis para avaliação clínica</i>		
Uso de enzimas pancreáticas	Catégorica Nominal Dicotômica	Sim Não
Uso de antibiótico	Catégorica Nominal Dicotômica	Sim Não
Colonização bacteriana pulmonar	Catégorica Nominal Dicotômica	Sim Não

Quadro 11 - Classificação e nível de medida das variáveis de mediação e de desfecho¹ do estudo.

(conclusão)

<i>Variáveis para avaliação clínica</i>		
Colonização bacteriana pulmonar	Catégorica Nominal Politômica	<i>Burkholderiacepacia</i> <i>Pseudomonasaeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
Função Pulmonar	Numérica contínua	Porcentagem
Função pulmonar	Catégorica Nominal Dicotômica	VEF ₁ < 70% VEF ₁ ≥ 70%
<i>Variáveis para avaliação do estado nutricional</i>		
IMC	Numérica contínua	Percentil
IMC ≥ 25^{o1}	Catégorica nominal dicotômica	<25^o ≥ 25^o
Circunferência Muscular do Braço	Numérica contínua	Centímetro
Adequação da Circunferência Muscular do Braço	Numérica contínua	Porcentagem
Dobra cutânea Tricipital	Numérica contínua	Milímetro
Adequação da Dobra cutânea Tricipital	Numérica contínua	Porcentagem
<i>Variáveis para avaliação do consumo alimentar</i>		
Valor calórico total	Numérica contínua	Calorias
Valor calórico total segundo a EER	Numérica contínua	Porcentagem
Valor calórico total segundo a EER	Catégorica Nominal Politômica	< 110%EER ≥ 110%EER e < 150%EER ≥ 150%EER
Valor calórico total segundo a EER¹	Catégorica Nominal Dicotômica	< 150%EER ≥ 150%EER

Legenda: EER: *Estimated Energy Requirement*; IMC: Índice de Massa Corpórea, VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro Segundo.

Quadro 11 - Classificação e nível de medida das variáveis de mediação e de desfecho¹ do estudo.

(conclusão)

<i>Variáveis para avaliação do consumo alimentar</i>		
Consumo de carboidrato, proteína, lipídeo e fibra	Numérica contínua	Gramas
Consumo de carboidrato, proteína e lipídeo	Numérica contínua	Porcentagem
Consumo de carboidrato	Catagórica Nominal Dicotômica	40% - 50% 51% - 60%
Consumo de proteína	Catagórica Nominal Dicotômica	10% - 15% 16% - 25%
Consumo de lipídeo	Catagórica Nominal Dicotômica	25% - 35% 36% - 50%

5.5 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESTUDO

5.5.1 Variável de exposição

O resultado do exame de genotipagem foi retirado do prontuário dos indivíduos e foram elegíveis os que possuíam no mínimo uma mutação delta F508 ou resultado negativo para a presença desta mutação no gene CFTR.

Esta variável de exposição foi dividida em três categorias: Homozigotos delta F508 (possuíam a mutação nos dois alelos), Heterozigotos delta F508 (possuíam a mutação em apenas um alelo) e Ausência para a mutação delta F508. Para a construção do modelo ajustado, esta variável de exposição foi dicotomizada em: presença da mutação delta F508 e ausência da mutação delta F508.

É de rotina do HIJG, solicitar a pesquisa apenas para as mutações mais frequentes, logo, o resultado negativo não exclui a possibilidade de que ele tenha outra mutação, uma vez que existem quase 2.000 mutações identificadas para FC.

O exame de genotipagem foi realizado pelo laboratório Hermes Pardini[®], em Belo Horizonte no estado de Minas Gerais por meio da pesquisa de mutações mais frequentes, pelo método de análise por Reação em cadeia da polimerase alelo-específico fluorescente (TaqMan[®] SNP Genotyping Assays; Applied Biosystems, Foster City, Calif., USA).

5.5.2 Variáveis sociodemográficas

5.5.2.1 Grau de instrução do responsável

O grau de instrução do responsável foi determinado pelo número de anos estudados (pré-escolar, ensino fundamental, ensino médio ou técnico, ensino superior e pós-graduação), levando em consideração o ano completo e metade dele (por exemplo: 4,5 anos de graduação).

5.5.2.2 Nível econômico

O nível econômico foi determinado pelo Critério de Classificação Econômica Brasil (detalhes desta avaliação podem ser vistos na Ficha Clínica - Apêndice B), que estima o poder de compra dos indivíduos, desenvolvido pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – ABEP (2012). Para cada item investigado foi atribuída uma pontuação, sendo o resultado final o somatório dos pontos obtidos, que corresponde a uma das cinco categorias apresentadas no quadro 10.

Uma vez que não houve famílias classificadas nas classes A, D e E, os participantes foram agrupados, para efeito de análise, em classe B (nível B1, B2) e classe C (C1, C2).

Quadro 12 - Brasil - Pontos de corte do Critério de Classificação Econômica Brasil.

Classe	Pontos
A1	42-46
A2	35-41
B1	29-34
B2	23-28
C1	18-22
C2	14-17
D	8-13
E	0-7

Fonte: ABEP, 2013.

5.5.3 Variáveis para a avaliação clínica

5.5.3.1 Colonização bacteriana

Os pacientes foram classificados de acordo com a colonização bacteriana no momento da coleta dos dados, em: sim e não e de acordo com tipo de bactéria, em: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*.

O resultado do exame é avaliado pela equipe multidisciplinar de FC e introduzido no prontuário do paciente na semana seguinte ao atendimento ambulatorial.

De acordo com o protocolo de atendimento multidisciplinar para FC do HIJG, para verificar a presença de infecção para as bactérias patogênicas, o paciente em toda consulta realiza a coleta de amostra de material biológico de escarro expectorado ou quando não há expectoração é feito por meio de coleta de material da orofaringe com auxílio de *swab* estéril. (GILLIGAN; KISKA; APPLEMAN, 2006).

A determinação da avaliação bacteriológica foi pelo método quantitativo, cerca de 0,5 a 1 mL de secreção foi adicionado à solução de mesmo volume contendo dithiothreitol a 100 µg/mL. Em seguida, foi realizada a agitação por 60 segundos. Após, foi adicionado a 1 mL da amostra, 4 mL da solução salina tampão contendo fosfato. Cerca de 0,1 mL da amostra final será espalhada em placas com substrato específico e incubadas em condições ambientais ideais. Contagem $\geq 10^4$ UFC/mL caracterizou a presença de infecção. (HAMMERSCHLAG et al., 1980; GILLIGAN; KISKA; APPLEMAN, 2006). Este exame foi realizado pelo laboratório prestador de serviços ao HIJG: Ciência Laboratório Médico Ltda[®].

5.5.3.2 Função pulmonar

A avaliação da função pulmonar se deu pelo valor previsto em percentual do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (%VEF₁), que avalia o comprometimento pulmonar quanto a obstrução.

Nesta pesquisa, o VEF₁ foi avaliado como variável contínua em porcentagem e como variável dicotômica: <70% e $\geq 70\%$. O ponto de corte de 70%, considerado como obstrução leve segundo a *American Thoracic Society* (PELEGRINO et al., 2005), é o último ponto de corte para esta classificação.

Este exame é realizado em toda consulta por meio da espirometria pela equipe do laboratório prestador de serviços ao HIJG: Ciência Laboratório Médico Ltda[®], através do equipamento espirômetro Spirolab[®] (Medical *International, Research*, Roma, Itália).

5.5.3.3 Uso de antibióticos

Os pacientes foram classificados em uso ou não de antibióticos. A pergunta foi feita diretamente ao responsável e depois confirmada no prontuário do paciente. Foi considerado em uso aqueles que no dia da coleta dos dados faziam uso de antibióticos via oral ou inalado e permaneciam em uso até a semana seguinte quando foi realizada a coleta dos registros alimentares por telefone.

5.5.4 Variáveis para a avaliação do estado nutricional

O estado nutricional foi avaliado por meio de avaliação antropométrica de peso, altura, circunferência do braço (CB) e dobra cutânea tricipital (DCT) para o posterior cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC) e Circunferência Muscular do Braço (CMB).

Nesta pesquisa, foram utilizados a DCT, CMB e IMC, indicadores recomendados para avaliação do estado nutricional pelo consenso norte-americano de nutrição para FC. (BOROWITZ et al., 2002).

A avaliação antropométrica foi realizada pelo próprio pesquisador, seguindo as técnicas padronizadas estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (1995) para peso e estatura e por Frisancho (1981) para CB e DCT.

5.5.4.1 Índice de Massa Corpórea

O cálculo do IMC foi realizado através das medidas de peso e estatura. O **peso** foi obtido em quilogramas (kg) utilizando uma balança digital BK50F (Balmak[®], Santa Barbara d'Oeste, São Paulo, Brasil), com capacidade máxima de 150 kg e resolução de 0,1 kg. As crianças e adolescentes foram pesados com o mínimo de roupa possível, sem calçados, de pé no centro da balança, com o peso do corpo distribuído igualmente sobre ambos os pés, com os braços ao lado do corpo.

A **estatura**: foi aferida em metro (m) por um antropômetro anexado à balança (Alturaexata[®], Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil), com 200 cm de extensão e escala de precisão de 0,1cm. O indivíduo permaneceu descalço, em posição ereta, braços pendentes com as mãos espalmadas sobre as coxas, os calcanhares unidos. As superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e a região occipital permaneceram em contato com a escala de medida e com a cabeça

orientada de modo que a linha de visão fique paralela ao solo. A referência para a mensuração foi o ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo, no momento em que o indivíduo inspirou profundamente.

- **Índice de Massa Corpórea:** A partir do resultado de peso e estatura foi calculado, de acordo com a *World Health Organization* (1995), o Índice de massa corpórea (IMC), que é a relação entre peso e estatura ao quadrado, e posteriormente, por meio do *software Stata*® v.11.0 (Stata Corp, College Station, Texas, USA), foi calculado Índice de Massa Corpórea em Percentil. As curvas de crescimento utilizadas como referência foram as da *World Health Organization* (2006), pois alguns estudos têm mostrado que estas curvas detectaram prevalências mais altas de desnutrição quando comparadas as curvas do *National Center for Health Statistics*. (MEHTA et al., 2013). O IMC foi apresentado como variável contínua em percentil e como variável categórica $<25^{\circ}$ e $\geq 25^{\circ}$. O IMC dicotomizado foi utilizado no modelo ajustado. O ponto de corte foi escolhido a partir do consenso norte-americano de nutrição para FC que considera um IMC $\geq 25^{\circ}$ aceitável. (BOROWITZ et al., 2002).

5.5.4.2 Dobra cutânea tricipital e circunferência muscular do braço

Para o cálculo da CMB foram mensuradas CB e a DCT no lado direito do corpo, com o avaliado disposto em posição ereta, com o braço paralelo ao tronco e relaxado. Foi realizada três medições, sendo a média utilizada.

A **CB** foi efetuada no ponto médio, entre a projeção lateral do processo acromial da escápula e a margem inferior da ulna, por uma fita métrica, estando o cotovelo flexionado a 90° . O ponto médio foi marcado na parte lateral do braço, no qual foi posicionada a trena, em aço plano Cescorf® (Cescorf Equipamentos para Esporte Ltda – Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil), com comprimento de 2m, tolerância de, aproximadamente, 0,10mm em 1 mm, estando o braço estendido ao longo do corpo, com a palma da mão voltada para a coxa, tomando-se o devido cuidado para evitar compressão da pele ou folga.

- **Dobra cutânea tricipital (DCT)** foi pinçada no ponto médio, na parte posterior do braço com a utilização do adipômetro científico *Lange skinfold caliper*® (Beta Technology Corporated, Cambridge, Maryland, Inglaterra), com escala de 0 a 60 mm, resolução de 1 mm, mola com pressão constante de 10 g/mm² em qualquer abertura. O ponto médio foi

determinado pela medida da distância entre a projeção lateral do processo acromial da escápula e a borda inferior do olecrano da ulna, através de uma trena flexível e inelástica, em aço plano Cescorf® (Cescorf Equipamentos para Esporte Ltda – Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil), com tolerância de 0,1mm em 1m, estando o cotovelo flexionado a 90°. O ponto médio foi marcado na parte lateral do braço sobre o músculo tríceps. Para aferição foi segurada a dobra formada pela pele e pelo tecido adiposo com os dedos polegar e indicador da mão esquerda a 1 cm do ponto marcado; a dobra foi pinçada com o adipômetro, exatamente, no local marcado e mantida entre os dedos até o término da aferição.

- **Circunferência muscular do braço (CMB):** utilizando-se a CB e a DCT, avaliou-se a massa muscular, calculando-se a circunferência muscular do braço (CMB) por meio da fórmula (FRISANCHO, 1981):

$$\text{CMB (cm)} = \text{CB (cm)} - 3,1416 \times [(\text{DCT (mm)} / 10)]$$

Os resultados da **CMB** e da **DCT** foram relacionados aos valores-padrão do NHANES I (*National Health and Nutrition Examination Survey*) demonstrados nas tabelas de percentis de Frisancho (1981; 1990) e classificados, conforme a adequação em relação ao percentil 5 de Blackburn e Thornton (1979), segundo a fórmula:

$$\text{CMB/DCT (\%)} = \frac{\text{CMB/DCT obtida (cm)} \times 100}{\text{CMB/DCT percentil 5}}$$

O percentil 5 foi escolhido por estar de acordo com os estudos nacionais. (SIMON, DREHMER, MENNA-BARRETO, 2009; CHAVES et al., 2009; FORTE et al., 2012).

5.5.5 Variáveis para a avaliação do consumo alimentar

5.5.5.1 Coleta dos dados de consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada através de 3 registros alimentares não consecutivos (2 dias durante a semana e 1 dia de fina de semana) preenchidos pelos responsáveis na casa do paciente. No dia da coleta dos dados (sóciodemográficos e de avaliação nutricional) os responsáveis receberam as orientações de como

preencher os registros alimentares, com o auxílio de um álbum fotográfico de porções alimentares. (MONTEIRO, 2007).

As orientações também foram entregues por escrito (Apêndice C), salientando que deveriam ser registrados todos os alimentos e bebidas ingeridos (inclusive todos os suplementos alimentares) durante dois dias não consecutivos entre segunda e sexta-feira e um dia de final de semana, na semana seguinte a consulta do ambulatório onde recebeu o treinamento.

Os registros alimentares foram coletados por telefone pelo pesquisador, nos horários informados pelos responsáveis que eles teriam maior disponibilidade de tempo para ditar os três registros. As ligações aconteceram com maior frequência no período da noite, com o mínimo de duração de 20 minutos e o máximo de 40 minutos.

Durante as ligações, o pesquisador contou com o auxílio de um fone de ouvido para facilitar a digitação simultânea no computador dos registros alimentares.

5.5.5.2 Análise do consumo alimentar

O consumo de energia, macronutrientes e fibras da dieta foram calculados com o auxílio do programa de cálculo de dietas Avanutri[®] v.4.0 (Avanutri & Nutrição Serviços, Três Rios, Rio de Janeiro, Brasil), utilizando como referência a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (2011) e, caso o alimento não constasse na tabela utilizada de referência, foi utilizado o rótulo do produto e adicionado ao programa. O consumo de energia total foi calculado em calorias e dos macronutrientes e de fibra foram calculados em gramas.

O consumo médio diário dos nutrientes foi obtido a partir dos 3 dias de registros alimentares e foram utilizados dois métodos de ajustes.

O primeiro ajuste foi o das variâncias intrapessoal (valor que representa a variação de um indivíduo em torno de sua própria média) e interpessoal (valor que representa o efeito da influencia decada indivíduo da população) obtendo-se uma distribuição corrigida por esses valores. (SLATER et al., 2004). O modelo de correção foi montado por sintaxes de fórmulas no programa Excel[®], v.2010 (*Microsoft Corporation*), de acordo com o resumo didático proposto por Slater et al. (2004).

O segundo ajuste foi para o consumo de energia total através do método residual utilizando o modelo de regressão linear, realizado programa Stata[®] v.11.0 (Stata Corp, College Station, Texas, USA). Considerou-se o consumo de cada macronutriente como variável

dependente e o valor calórico total como variável independente. (WILLET; HOWE; KUSHI, 1997).

O valor calórico total médio dos 3 dias após os ajustes foi comparado a estimativa de necessidade de energia (EER – *Estimated Energy Requirement*) da *Dietary Reference Intakes* (DRIs) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002) para sexo, idade, peso, estatura e nível de atividade física (quadro 13 e 14).

Quadro 13–Fórmulas para o cálculo da Necessidade de Energia Estimada (EER: *Estimated Energy Requirement*) da *Dietary Reference Intakes*

Necessidade de Energia Estimada	
3 a 8 anos	
Sexo Feminino	
EER = 135,3 – 30,8 x idade [anos] + NAF x (10,0 x peso [kg] + 934 x estatura [m]) + 20	
Sexo Masculino	
EER = 88,5 – 61,9 x idade [anos] + NAF x (26,7 x peso [kg] + 903 x estatura [m]) + 20	
9 a 18 anos	
Sexo Feminino	
EER = 135,3 – 30,8 x idade [anos] + NAF x (10,0 x peso [kg] + 934 x estatura [m]) + 25	
Sexo Masculino	
EER = 88,5 – 61,9 x idade [anos] + NAF x (26,7 x peso [kg] + 903 x estatura [m]) + 25	

Legenda: EER: *Estimated Energy Requirement*; NAF: Nível de Atividade Física. kg: quilograma; m: metro.

Fonte: Institute of Medicine, 2002.

Quadro 14 – Coeficiente de Nível de Atividade Física (NAF)

Coeficiente de Nível de Atividade Física (NAF)				
	Sedentário	Pouco Ativo	Ativo	Muito Ativo
Meninas 3-18 anos	1,00	1,16	1,31	1,56
Meninos 3-18 anos	1,00	1,13	1,26	1,42

Fonte: Institute of Medicine, 2002.

5.5.5.3 Apresentação das variáveis para avaliação do consumo alimentar

Como variável numérica, o consumo alimentar foi apresentado em: valor calórico total - VCT (Calorias/dia) e em porcentagem acima da EER (%EER). Os macronutrientes carboidratos, proteínas e lipídeos e as fibras foram apresentados em gramas/dia. Os macronutrientes

também foram apresentados em contribuição percentual em relação ao VCT (% VCT).

A contribuição percentual de cada macronutriente foi calculada multiplicando-se o valor em grama pelos fatores de Atwater (1902; 1910): lipídeos por 9 e o valor em gramas de proteínas e carboidratos por 4, para assim transformar em valor calórico. O resultado foi multiplicado por 100 e dividido pelo VCT.

Como variável categórica o VCT foi apresentado em 3 categorias de porcentagem acima da EER (%EER): < 110%EER; $\geq 110\%$ EER - <150%EER e $\geq 150\%$ EER. Para a construção do modelo ajustado, esta variável foi dicotomizada em: <150%EER e $\geq 150\%$ EER.

O ponto de corte de 10% foi escolhido a partir de uma revisão sistemática realizada por Stallings et al. (2008) a pedido da *Cystic Fibrosis Foundation* dos Estados Unidos da América, onde concluíram e recomendaram, devido ao desequilíbrio energético que ocorre nestes indivíduos, um consumo adicional de 110% a 200% do valor calórico total diário estabelecido para indivíduos saudáveis.

A contribuição percentual dos macronutrientes foi avaliada de forma categórica, dividida de acordo com o consumo mínimo e máximo de cada macronutriente da amostra: carboidratos (40% - 50% do VCT/51% - 60% do VCT); proteínas (10% - 15% do VCT /16% - 25% do VCT) e lipídeos (25% - 35% do VCT / 36%-50% do VCT).

5.6 CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Durante os meses de julho e agosto que antecederam a pesquisa, o pesquisador realizou um estudo piloto, com o objetivo de adaptar o questionário de coleta de dados, organizar o tempo de entrevistas e se familiarizar com o ambiente e com os pacientes.

A digitação dos dados foi efetuada pelo pesquisador com dupla entrada de dados no programa EpiData, versão. 3.1 (The Epi Data Association, Odense Dinamarca), seguido do teste de consistência externa. Para minimizar erros de digitação os campos de entradas de dados foram validados por meio da construção de amplitudes específicas para os dígitos (intervalos de valores aceitáveis e códigos válidos para cada variável). Posteriormente, o banco de dados foi importado para o programa estatístico Stata® v.11.0 (Stata Corp, College Station, Texas, USA).

Quando desfecho categórico foi usado o teste de qui-quadrado de heterogeneidade. Este foi substituído pelo teste de Fisher quando se

obteve valores esperados <5 em mais de 20% das caselas. Quando desfecho numérico simétrico foi usado o teste de ANOVA (de heterogeneidade e tendência) e quando assimétrico o teste de Kruskal-Wallis.

Variáveis categóricas foram descritas em prevalências e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Variáveis numéricas simétricas foram apresentadas em média e desvio-padrão (\pm) e variáveis assimétricas em mediana e intervalo interquartil (IQ).

Para a construção do modelo ajustado foi realizada a análise de regressão de Poisson com variância robusta: **exposição:** presença e ausência da mutação delta F508 e os **desfechos** *estado nutricional:* IMC $<25^\circ$ e $\geq 25^\circ$ e *consumo alimentar:* $>150\%EER$ e $\geq 150\%EER$.

Neste modelo, foi realizado ajuste para frente para as possíveis variáveis de confusão e entraram aquelas que na associação com a exposição e o desfecho apresentaram valor p no teste de Wald $\leq 0,25$ e permaneceram no modelo final as variáveis com valor p $<0,05$. Em todas as análises foi considerado o valor de 5% ($p <0,05$) como nível de significância estatística.

6 RESULTADOS

Os resultados desta dissertação de mestrado estão escritos no formato de artigo, já estruturado no modelo do periódico científico *Journal of Cystic Fibrosis*.

A nota de imprensa direcionada para a população em geral, encontra-se no Apêndice E.

ESTADO NUTRICIONAL E FATORES DIETÉTICOS DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PORTADORES DA MUTAÇÃO DELTA F508¹

Carina de Sousa SANTOS²

Thais STEEMBURGO³

¹ Artigo elaborado a partir da dissertação de C. S. SANTOS. Universidade Federal de Santa Catarina, 2013. Apoio: Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

² Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Programa de Bolsas Demanda Social / Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Universidade Federal de Santa Catarina Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Medicina Interna, Curso de Nutrição. Rua Ramiro Barcelos, 2400, Rio Branco, 90035-003. Porto Alegre, RS, Brasil. Telefone: 51 3308 5122. E-mail: tsteemburgo@gmail.com

Resumo

Introdução: A mutação delta F508 do gene da Fibrose Cística (FC) está associada a manifestações clínicas mais severas da doença e possivelmente a má nutrição. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação desta mutação com estado nutricional e fatores dietéticos na FC.

Métodos: Estudo transversal com crianças e adolescentes com FC. Foram avaliados o estado nutricional (índice de massa corpórea em percentil - IMC) e consumo alimentar (3 registros alimentares apresentados em % da *Estimated Energy Requirement* - %EER).

Resultados: 36 pacientes (mediana de 8,6; IQ 6,8 - 12,5 anos; 50% do sexo masculino). Na regressão de Poisson pacientes com a mutação delta F508 apresentaram uma prevalência 60% menor (RP 0,4; IC95% 0,2-0,8) de IMC $\geq 25^{\circ}$ e uma prevalência 90% menor (RP 0,1; IC95% 0,02-0,3) de $\geq 150\%$ EER quando comparadas aqueles com ausência desta mutação. Modelo ajustado para função pulmonar, %EER e IMC.

Conclusão: Pacientes portadores da mutação delta F508 apresentaram um menor percentil de IMC e menor consumo calórico diário comparado aqueles sem a mutação.

Palavras chave: Fibrose Cística. Mutação delta F508. Estado Nutricional. Dieta

Introdução

A Fibrose Cística (FC) é caracterizada por uma variedade de expressões clínicas e considerável variabilidade na intensidade e grau de progressão⁽¹⁾. A heterogeneidade destes fenótipos pode ser atribuída as 1.940 mutações já identificadas no gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)⁽²⁾, classificadas em classes de I a V de acordo com os mecanismos pelos quais interrompem a função da proteína de membrana⁽³⁾.

Existe um interesse substancial na influência do genótipo no fenótipo na FC, porém, usar a classe de mutações para estabelecer associações deve ser feito apenas em estudos populacionais e não para previsões individuais, pois não foi desenvolvida como ferramenta de prognóstico clínico⁽⁴⁾. Assim, os estudos das relações genótipo e fenótipo focam na investigação da mutação delta F508 (*deletion of Phenylalanine at 508*)⁽⁴⁾, a mais frequente, presente em aproximadamente 70% dos alelos mundialmente⁽²⁾.

Os indivíduos homocigotos delta F508 geralmente têm expressões clínicas mais pronunciadas em relação a outros genótipos: maiores níveis de cloro no suor⁽⁵⁾, mais propensos a insuficiência pancreática^(5, 6) e pulmonar mais severas, levando ao diagnóstico precoce da doença^(5, 6) e ao maior risco de mortalidade⁽⁵⁾. Apesar de já existirem estudos da relação entre a mutação delta F508 e fenótipos associados a nutrição na FC, como: pior estado nutricional⁽⁵⁻⁸⁾, elevado gasto energético^(9, 10), presença de diabete melito⁽¹¹⁾ e níveis diminuídos de ácidos graxos essenciais⁽¹²⁾ estes são fatores ainda não plenamente elucidados

Sabe-se que o estado nutricional dos indivíduos com FC influencia diretamente o curso clínico da doença, e independente do genótipo, recomenda-se na presença de FC, um aumento na ingestão de 110% a 200% da necessidade de energia para um melhor ganho de peso⁽¹³⁾.

Neste sentido, observando que as expressões clínicas da doença podem ser determinadas pelo tipo de mutação presente no gene CFTR da FC, este estudo teve como objetivo avaliar a associação do estado nutricional e fatores dietéticos em crianças e adolescentes com FC portadores da mutação delta F508.

Metodologia

Desenho do estudo e participantes

Estudo transversal, com crianças e adolescentes com FC, atendidos no Hospital Infantil Joana de Gusmão, centro de referência para tratamento pediátrico de FC no estado de Santa Catarina (Florianópolis, Brasil). Foram convidados a participar: com idade ≥ 5 anos (o exame de

avaliação da função pulmonar é realizado a partir desta idade), com exame de genotipagem para a presença da mutação delta F508 e sem doença associada que viesse a interferir no desfecho do estudo. A coleta de dados ocorreu no período de set/2012 a jun/2013, uma vez por semana, no dia de atendimento de rotina para FC no hospital. O convite para participação foi feito aos responsáveis e foi concretizada após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Variável de exposição do estudo

Os participantes foram divididos em três grupos ***de acordo com a presença da mutação***: homozigotos delta F508, heterozigotos delta F508 e ausência da mutação delta F508. O exame de genotipagem foi realizado por meio da pesquisa de mutações mais frequentes, pelo método de análise por Reação em cadeia da polimerase alelo-específico fluorescente (TaqMan[®] SNP Genotyping Assays; Applied Biosystems, Foster City, Calif., USA).

Variáveis sociodemográficas

As variáveis foram: ***sexo*** (feminino/masculino); ***idade do paciente*** (anos), ***idade*** e ***escolaridade do responsável*** (anos) e ***nível econômico*** através da estimativa do poder de compra dos indivíduos⁽¹⁴⁾ (classe B/Classe C - não houve famílias classificadas nas classes A, D e E).

Variáveis clínicas

As variáveis, coletadas no prontuário do paciente, foram: ***uso de enzimas pancreáticas*** (sim/não). ***Uso de antibióticos*** e ***colonização bacteriana pulmonar*** durante o período da coleta de dados (sim/não) e ***tipo de colonização bacteriana pulmonar*** (*Burkholderiacepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus aureus* resistente a metilina). O exame para o tipo de colonização foi realizado pela coleta de material da orofaringe. A determinação bacteriológica foi pelo método quantitativo, contagem $\geq 10^4$ UFC/mL caracterizou a presença de infecção^(15, 16). A ***função pulmonar*** foi avaliada pelo valor previsto do Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁) em porcentagem e prevalência de < 70% e $\geq 70\%$, no equipamento espirômetro Spirolab[®] (Medical International, Research, Roma, Itália). O ponto de corte de 70%, considerado como obstrução leve é o último ponto de corte para esta classificação⁽¹⁷⁾.

Variáveis para avaliação do estado nutricional

Foram utilizados a Dobra Cutânea Tricipital (DCT), Circunferência Muscular do Braço (CMB) e Índice de Massa Corpórea (IMC), indicadores recomendados para avaliação do estado nutricional pelo consenso norte-americano de nutrição para FC⁽¹⁸⁾.

Para o cálculo da CMB (centímetro -cm) foram mensuradas a circunferência do braço (CB) (cm) e a DCT (milímetro - mm) seguindo protocolos⁽¹⁹⁾. A CB foi aferida com fita métrica em aço Cescorf[®], tolerância de 0,10 mm em 1 mm (Cescorf Equipamentos para Esporte Ltda[®] – Porto Alegre, Brasil). A DCT foi aferida utilizando do adipômetro científico *Lange skin fold caliper*[®] (Beta Technology Corporated, Cambridge, Inglaterra), com escala de 0 a 60 mm, resolução de 1 mm, mola com pressão constante de 10 g/mm² em qualquer abertura. Utilizando-se a CB e a DCT calculou-se a CMB, fórmula: (= CB - 3,1416 x [DCT / 10])⁽¹⁹⁾. A CMB e DCT foram também apresentadas em percentual de adequação ao percentil 5, fórmula: [=CMB/DCT obtida / (CMB/DCT no percentil 5) x 100]. Os valores de percentil foram relacionados aos valores do *National Health and Nutrition Examination Survey*⁽¹⁹⁾.

Para o cálculo do IMC foi realizada avaliação de peso (quilogramas - kg) e estatura (metros - m) seguindo protocolos⁽²⁰⁾. O peso foi obtido através de uma balança digital BK50F com capacidade máxima de 150 kg e resolução de 0,1 kg (Balmak[®], Santa Barbara d'Oeste, Brasil) e a estatura foi aferida por um antropômetro, com escala de precisão de 0,1 cm (Alturaexata[®], Belo Horizonte, Brasil). A partir de peso e estatura foi calculado o IMC (=peso/estatura²)⁽²⁰⁾. Através do programa Stata[®] v.11.0 (Stata Corp, College Station, Texas, USA), foi calculado o IMC em percentil. As curvas de crescimento utilizadas foram as da *World Health Organization*⁽²¹⁾. Esta variável foi apresentada em percentil e prevalência de <25° e ≥25°. O ponto de corte foi escolhido a partir do Consenso Norte-Americano de nutrição para FC que considera um IMC ≥25° aceitável⁽¹⁸⁾.

Variáveis para avaliação do consumo alimentar

Coleta dos dados de consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada através de 3 registros alimentares não consecutivos (2 dias durante a semana e 1 dia de fina de semana) preenchidos pelos responsáveis em casa. No dia da coleta dos dados os responsáveis receberam as orientações verbalmente e por

escrito de como preencher os registros alimentares. A coleta foi realizada por telefone nos horários informados pelos responsáveis que eles teriam maior disponibilidade de tempo para ditar os três registros.

Análise do consumo alimentar

O consumo de energia, macronutrientes e fibras da dieta foram calculados no programa Avanutri[®] v.4.0 (Avanutri & Nutrição Serviços, Três Rios, Brasil), com referência da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos⁽²²⁾ e, caso o alimento não constasse na tabela utilizada de referência, foi utilizado o rótulo do produto. Para a obtenção do consumo médio dos 3 dias de registros alimentares foi utilizado dois métodos de ajustes. O primeiro ajuste foi o da variância intrapessoal e interpessoal obtendo-se uma distribuição corrigida através de modelo de correção montado por sintaxes de fórmulas no programa Excel[®], v.2010 (Microsoft Corporation)⁽²³⁾. O segundo ajuste foi para o consumo de energia total através do método residual utilizando o modelo de regressão linear, realizado programa Stata[®] v.11.0 (StataCorp, CollegeStation, Texas, USA). Considerou-se o consumo de cada macronutriente como variável dependente e o valor calórico total como variável independente⁽²⁴⁾. O consumo de energia total médio dos 3 dias após os ajustes foi comparado a estimativa de necessidade de energia (EER – *Estimated Energy Requirement*) da *Dietary Reference Intakes*⁽²⁵⁾.

Apresentação das variáveis para avaliação do consumo alimentar

O consumo de energia foi apresentado em: valor calórico total (VCT) como calorias/dia e em porcentagem acima da EER (%EER). Os macronutrientes e as fibras foram apresentados em gramas/dia. Os macronutrientes também foram apresentados em contribuição percentual em relação ao VCT (% VCT). O VCT também foi apresentado em 3 categorias de porcentagem acima da EER (%EER): <110%EER; ≥110%EER - <150%EER e ≥150%EER. O ponto de corte de 10% foi escolhido a partir de uma revisão sistemática a pedido da *Cystic Fibrosis Foundation*, onde os autores recomendaram, devido ao desequilíbrio energético que ocorre nestes indivíduos, um consumo adicional de 110% a 200% do valor calórico total diário estabelecido para indivíduos saudáveis⁽¹³⁾. A contribuição percentual dos macronutrientes também foi avaliada dividida de acordo com o consumo médio mínimo e máximo de cada macronutriente da amostra.

Controle de qualidade e análise estatística

A digitação dos dados foi efetuada pelo pesquisador com dupla entrada de dados no programa EpiData[®], versão. 3.1 (The EpiData Association, Odense, Dinamarca), seguido do teste de consistência externa. Posteriormente, o banco de dados foi importado para o programa estatístico Stata[®] v.11.0 (Stata Corp, College Station, Texas, USA).

Quando desfecho categórico foi usado o teste de qui-quadrado de heterogeneidade. Este foi substituído pelo teste de Fisher quando se obteve valores esperados <5 em mais de 20% das caselas. Quando desfecho numérico simétrico foi usado o teste de ANOVA (de heterogeneidade e tendência) e quando assimétrico o teste de Kruskal-Wallis.

Variáveis categóricas foram descritas em prevalências e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Variáveis numéricas simétricas foram apresentadas em média e desvio-padrão (\pm) e variáveis assimétricas em mediana e intervalo interquartil (IQ).

Para a construção do modelo ajustado foi realizada a análise de regressão de Poisson com variância robusta e as variáveis assim categorizadas: **exposição:** presença e ausência da mutação delta F508 e os **desfechos estado nutricional:** IMC <25° e $\geq 25^\circ$ e **consumo alimentar:** <150%EER e $\geq 150\%$ EER.

Neste modelo, foi realizado ajuste para frente para as possíveis variáveis de confusão e entraram aquelas que na associação com a exposição e o desfecho apresentaram valor p no teste de *Wald* $\leq 0,25$ e permaneceram no modelo final as variáveis com valor p <0,05. Em todas as análises foi considerado o valor de 5% (p <0,05) como nível de significância estatística.

Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) Envolvendo Seres Humanos do HIJG (Registro n.º 011/2012, parecer da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) n.º 03/2012).

Resultados

A amostra foi composta por 36 pacientes (mediana de 8,6; IQ 6,8 - 12,5 anos; 50% do sexo masculino), sendo 27,7% (n = 10) homocigotos delta F508, 47,3% (n = 17) heterocigotos delta F508 e 25,0% (n = 9) não apresentavam esta mutação. A **figura 1** apresenta as etapas de seleção da amostra.

As características sociodemográficas e clínicas estão descritas na **Tabela 1**. A idade dos pacientes ($9,7$; IQ $8,0 - 12,9$ anos; $p = 0,030$) e a idade dos responsáveis ($42,8 \pm 2,6$ anos; $p = 0,014$) foi maior no grupo de pacientes homozigotos delta F508, ambos os resultados com diferença significativa. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos em relação à escolaridade dos responsáveis e o nível econômico dos pacientes. Embora a prevalência de colonização bacteriana tenha sido maior entre os homozigotos delta F508 ($80,0\%$; IC95% $61,9 - 93,7$; $p = 0,287$), esta diferença não foi significativa entre os grupos, igualmente para todas as outras características clínicas.

Os indicadores do estado nutricional dos pacientes estão apresentados na **Tabela 2**. Pacientes homozigotos delta F508 apresentaram o menor percentil de IMC ($21,9 \pm 23,3^\circ$; $p = 0,017$) quando comparados aos demais grupos. Foi observada uma associação limítrofe quando a prevalência de IMC $\geq 25^\circ$ foi avaliada, pacientes homozigotos delta F508 apresentaram o menor valor ($40,0\%$; IC95% $18,1 - 61,5$; $p = 0,077$) em relação aos outros dois grupos. Porém, quando a prevalência de IMC $\geq 25^\circ$ foi analisada entre os grupos presença (homozigotos e heterozigotos) e ausência da mutação delta F508, foi observada uma associação estatística significativa entre os dois grupos (presença $48,1\%$ vs. ausência $88,9\%$, teste de qui-quadrado, $p = 0,032$) (dados não apresentados em tabela). Nenhuma diferença estatística foi observada nos demais indicadores do estado nutricional.

O consumo de calorias, macronutrientes e fibras estão descritos na **Tabela 3**. Quando avaliado o percentual do VCT acima EER, os pacientes com a mutação delta F508, homozigotos ($130,6 \pm 17,8\%$) e heterozigotos ($115,0 \pm 32,5\%$) demonstraram ter um menor consumo em relação aos pacientes com ausência desta mutação ($146,2 \pm 27,9\%$; $p = 0,033$). Já quando o VCT foi avaliado em categorias, observou-se que tanto os pacientes heterozigotos delta F508 ($5,9\%$; IC95% $0,0 - 45,9$), quanto os homozigotos delta F508 ($10,0\%$; IC95% $0,4 - 64,1$) apresentaram os menores valores de prevalência $\geq 150\%$ EER quando comparados ao grupo dos pacientes com ausência da mutação ($44,4\%$; IC95% $11,8 - 88,2$; $p = 0,026$).

Quando a prevalência do consumo $\geq 150\%$ EER foi analisada entre os grupos presença (homozigotos e heterozigotos) e ausência da mutação delta F508, foi observada menor prevalência de consumo no grupo com a presença desta mutação ($7,4\%$ vs. $44,4\%$, teste de qui-quadrado, $p = 0,010$) (dados não apresentados em tabela). Em relação ao consumo

de macronutrientes, somente o consumo de carboidratos demonstrou uma diferença estatística significativa limítrofe entre os grupos, com maior consumo na ausência da mutação delta F508 ($236,4 \text{ g/dia} \pm 31,3$; $p=0,056$).

Um modelo de regressão de Poisson foi realizado para estimar as razões de prevalência para um $\text{IMC} \geq 25^\circ$ e para um $\text{VCT} \geq 150\% \text{EER}$ entre os grupos presença (homozigotos e heterozigotos delta F508) e ausência da mutação delta F508 (**Tabela 4**). Entre as crianças e adolescentes com a presença da mutação delta F508 houve uma prevalência 60% menor (RP 0,4; IC95% 0,2-0,8) de um $\text{IMC} \geq 25^\circ$ (ajustado para %VEF e %EER) e uma prevalência 90% menor (RP 0,1; IC95% 0,02-0,3) de um $\text{VCT} \geq 150\% \text{EER}$ (ajustado para IMC) quando comparadas aquelas com ausência desta mutação.

Discussão

O presente estudo observou uma associação significativa entre o baixo percentil de IMC e a presença da mutação delta F508. Pacientes homozigotos delta F508 apresentaram o menor percentil de IMC ($21,9 \pm 23,3^\circ$; $p= 0,017$), valor abaixo do considerado aceitável ($\text{IMC} \geq 25^\circ$) segundo o Consenso Norte-Americano de Nutrição para FC⁽¹⁸⁾. Este resultado reforça outros estudos, que mesmo utilizando outros indicadores (peso, estatura, percentil de peso e estatura para idade, escore Z de peso e de IMC), observaram valores menores destes quando a mutação delta F508 estava presente⁽⁵⁻⁸⁾. A última recomendação para pacientes com FC é que o IMC se mantenha, dentro do possível, acima do 50° ⁽¹³⁾, e de maneira geral o valor médio da amostra apresentou-se um pouco distante desta meta ($33,0^\circ \pm 27,9$).

O presente estudo também observou uma associação significativa entre o consumo calórico diário acima da EER e a presença da mutação delta F508. Mesmo que em média todos os pacientes tenham ultrapassado $110\% \text{EER}$ ⁽¹³⁾, na presença da mutação delta F508, homozigotos e heterozigotos, apresentaram os menores valores percentuais médios e a menor prevalência $\geq 150\% \text{EER}$ quando comparado aos pacientes sem esta mutação. Sabe-se que na FC vários são os fatores que dificultam o consumo alimentar (quadro inflamatório e infecções crônicas, uso de medicações, perdas intestinais devido, tosse, entre outros), e que o aumento na necessidade de energia é individual^(13,18,26). Entretanto, considera-se importante avaliar o tipo do genótipo para o aumento da necessidade de energia, pois a presença da mutação delta F508 já foi

associada ao aumento do gasto energético *per se*. Em estudos realizados na Filadélfia⁽⁹⁾ e na Austrália⁽¹⁰⁾, o gasto energético em crianças com FC homocigotos delta F508 foi 23% e 30% mais elevado, respectivamente, quando comparadas a crianças saudáveis do grupo controle.

No modelo final de regressão de Poisson foi possível observar que a presença da mutação delta F508 foi associada de forma negativa e significativa com o IMC e com o consumo de energia. De maneira geral, pacientes com a mutação delta F508 apresentaram menor consumo de energia, e conseqüentemente pior estado nutricional. Indivíduos com FC que apresentam um bom estado nutricional também apresentam um melhor estado de saúde, em especial, uma melhor função pulmonar avaliada através do VEF₁⁽⁸⁾. Com relação a presença da mutação delta F508, também já foi observado um efeito protetor do alto valor de IMC no VEF₁ em adolescentes e crianças homocigotos para esta mutação⁽²⁷⁾.

Alguns resultados não encontraram associação significativa entre o estado nutricional^(28, 29) e o consumo alimentar^(9, 28, 30) na presença da mutação delta F508, o que evidencia que apesar da grande variabilidade existente ser devido ao genótipo, fatores ambientais também podem exercer influência (incluindo efeitos benéficos e prejudiciais do tratamento).

Considera-se como limitações no presente estudo, o tipo de delineamento e o método de avaliação do consumo alimentar. Estudos transversais não permitem o estabelecimento de relação causal, assim, a associação entre os desfechos do estudo e a presença da mutação delta F508 pode estar sujeita à causalidade reversa. O registro alimentar apresenta como limitação o fato de que pode levar o indivíduo a alterar a escolha e a super ou sub estimar a quantidade dos alimentos. Entretanto, tal limitação foi atenuada pelos dois métodos de ajustes utilizados no estudo. O primeiro a ser realizado foi o ajuste intrapessoal e interpessoal para os 3 registros alimentares com a finalidade de retirar o efeito da variação do consumo alimentar do indivíduo com ele mesmo e dele com os outros⁽²³⁾ e o outro foi método residual de nutrientes com o objetivo de remover a variação causada pelo consumo de energia⁽²⁴⁾.

Embora, o estudo tenha um tamanho da amostra reduzido, o número de participantes desta pesquisa corresponde a mais da metade entre aqueles elegíveis (foram coletados dados de 36 pacientes, de um total de 54

elegíveis) do hospital infantil, centro de tratamento pediátrico para FC do estado de Santa Catarina.

Assim, conclui-se que a análise das possíveis associações com a mutação delta F508 não será a resposta para todos os fenótipos, porém, no contexto clínico será possível uma boa caracterização das crianças e adolescentes com FC, proporcionando um maior direcionamento e atenção no que tange ao cuidado nutricional.

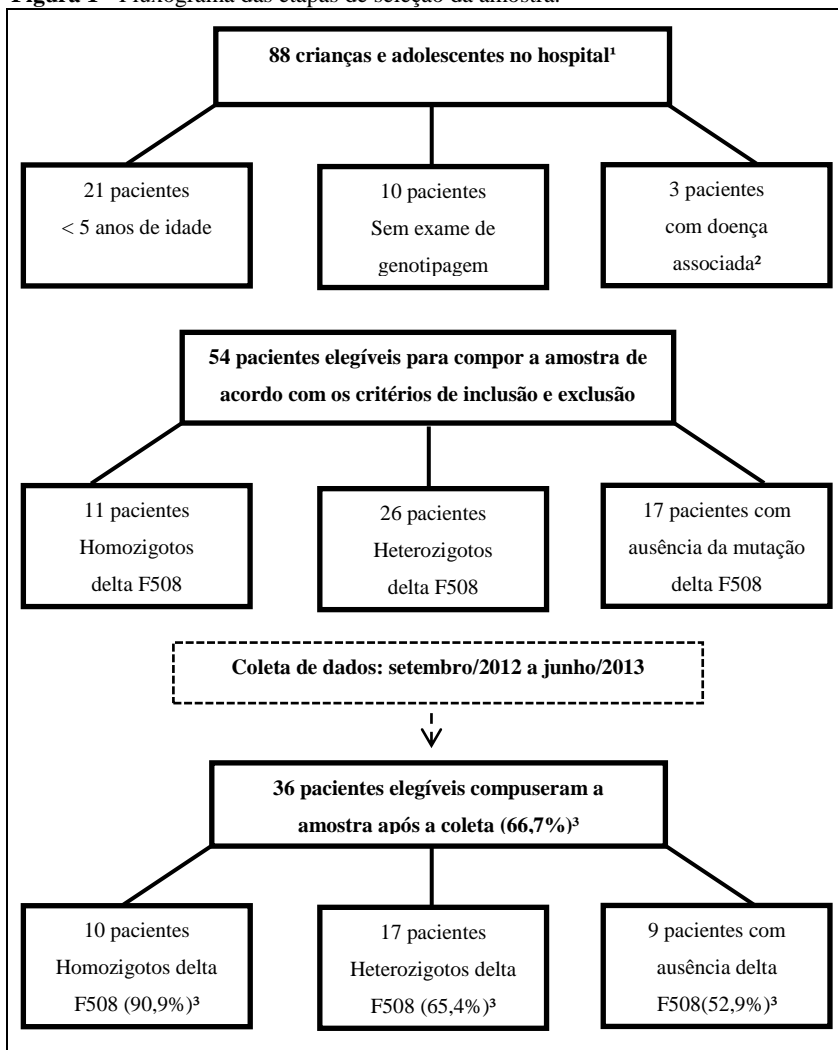
Desta forma, considera-se que um monitoramento vigilante do estado nutricional e que uma intervenção dietética específica possam fazer parte da abordagem dietoterápica da doença com o objetivo terapêutico de melhorar conseqüentemente a saúde geral do paciente. Sugere-se ainda a necessidade de desenvolvimento de estudos de coorte para melhor entendimento das associações encontradas.

Declaração de conflito de interesses: não apresenta

Agradecimentos: À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela contribuição financeira com a concessão da bolsa de estudo.

Contribuições dos autores: C. S. SANTOS e T. STEEMBURGO participaram da concepção e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados, elaboração e revisão crítica do conteúdo e aprovação final da versão a ser apresentada.

Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção da amostra.



¹ Número referente a todas as crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no ano de 2013 no Hospital Infantil Joana de Gusmão, centro de referência do estado de Santa Catarina (Florianópolis, Brasil) para tratamento pediátrico de Fibrose Cística

² Microcefalia, hipotireoidismo congênito e nanismo.

³ Porcentagem referente ao total (n=54) de pacientes elegíveis e ao total de cada grupo elegível.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas de acordo com a presença da mutação delta F508.

(continua)

	Total n = 36	Ausência delta F508 n=9	Heterozigotos delta F508 n=17	Homozigotos delta F508 n=10	Valor p
Sexo¹					
Masculino	50,0 (26,0 - 74,0)	55,6 (30,7 – 78,5)	47,1 (21,5 – 69,2)	50,0 (26,0 - 74,0)	0,919*
Feminino	50,0 (26,0 - 74,0)	44,4 (21,5 – 69,2)	52,9 (30,7 – 78,4)	50,0 (26,0 - 74,0)	
Idade (anos)²	8,6 (6,8 - 12,5)	7,3 (6,3 - 7,6)	9,1 (7,2 - 12,5)	9,7 (8,0 - 12,9)	0,030††
Idade do responsável (anos)³	38,6 ± 7,2	33,4 ± 1,3	38,7 ± 1,6	42,8 ± 2,6	0,014†
Escolaridade do responsável (anos)²	8,5 (4,5 - 12)	7 (5 - 11)	9 (7 - 12)	7,5 (4 - 15)	0,762††
Nível sócio econômico¹					
Classe B (B1 e B2)	50,0 (26,0 - 74,0)	55,6 (30,7 – 78,5)	52,9 (30,7 – 78,4)	40,0 (17,3 – 64,2)	0,752*
Classe C (C1 e C2)	50,0 (26,0 - 74,0)	44,4 (21,5 – 69,2)	47,1 (21,5 – 69,2)	60,0 (35,7 – 82,7)	
Uso de enzimas pancreáticas¹	91,6 (75,6 - 98,1)	88,9 (71,8 – 96,6)	88,2 (71,8 – 96,5)	100,0 (0,0 – 15,7)	0,866**
Uso de antibióticos¹	58,3 (34,0 - 78,2)	77,8 (52,8 – 91,8)	47,1 (25,7 – 70,2)	60,0 (38,4 – 81,9)	0,350**
Colonização bacteriana pulmonar¹	75,0 (53,7 - 88,9)	55,6 (35,3 – 74,5)	82,4 (61,9 – 93,7)	80,0 (61,9 – 93,7)	0,287**

Valores expressos em: ¹Prevalência e intervalo de confiança de 95%; ²Mediana e Intervalo Interquartil (25%-75%); ³Média e desvio-padrão.

*Qui-quadrado de heterogeneidade; ** Teste de Fisher; † Teste de ANOVA de heterogeneidade; †† Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas de acordo com a presença da mutação delta F508.

(conclusão)

	Total n = 36	Ausência delta F508 n=9	Heterozigotos delta F508 n=17	Homozigotos delta F508 n=10	Valor p
Colonização bacteriana pulmonar¹					
<i>Burkholderiacepacia</i>	7,4 (0,0 – 84,2)	20,0 (0,0 – 84,2)	0	12,5 (0,0 – 84,2)	
<i>Pseudomonasaeruginosa</i>	29,6 (3,2 – 65,0)	20,0 (3,2 – 65,0)	35,7 (8,5 – 75,5)	25,0 (3,2 – 65,0)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	25,9 (0,3 – 70,9)	20,0 (0,3 – 57,9)	28,5 (0,3 – 70,9)	25,0 (0,3 – 70,9)	
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metecilina	37,0 (12,1 – 73,7)	40,0 (12,1 – 73,7)	35,7 (12,1 – 73,7)	37,5 (12,1 – 73,7)	0,938**
Função Pulmonar¹					
< 70% VEF ₁	33,3 (9,9 - 65,1)	22,2 (5,4 – 57,2)	47,1 (21,1 – 78,9)	20,0 (2,0 – 48,4)	0,346**
≥ 70% VEF ₁	66,7 (44,7 - 84,4)	77,8 (57,8 – 92,8)	52,9 (32,8 – 74,4)	80,0 (57,8 – 92,8)	
Função Pulmonar (%VEF₁)²	81,8 (52,7 - 95,0)	90,7 (74,1 - 95,2)	74,6 (42,5 - 87,5)	89,2 (76,8 - 109,7)	0,236††

Legenda: VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo.**Valores expressos em:**¹Prevalência e intervalo de confiança de 95%; ²Mediana e Intervalo Interquartil (25%-75%).

** Teste de Fisher; †† Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 2 - Estado nutricional de acordo com a presença da mutação delta F508.

	Total n = 36	Ausência delta F508 n=9	Heterozigotos delta F508 n=17	Homozigotos delta F508 n=10	Valor p
IMC (percentil)¹	33,0 ± 27,9	52,2 ± 29,3	30,1 ± 26,1	21,9 ± 23,3	0,017†*
IMC ≥ 25° (%)²	58,3 (34,0 – 78,2)	88,9 (69,6 – 98,8)	52,9 (29,8 – 74,3)	40,0 (18,1 – 61,5)	0,077**
DCT (mm)³	10,9 (9,0 – 14,2)	11,0 (9,0 – 12,7)	10,9 (9,0 – 12,7)	12,2 (10,0 – 14,5)	0,629††
Adequação DCT 5° (%)³	203,5 (153,0 – 240,0)	200,0 (184,6 – 244,4)	180,0 (140,0 – 240,0)	219,1 (181,1 – 234,1)	0,597††
CMB (cm)¹	13,8 ± 2,0	13,1 ± 0,5	14,2 ± 0,6	13,9 ± 0,5	0,433†
Adequação 5° (%)¹	95,9 ± 11,0	97,2 ± 3,6	95,9 ± 2,8	92,1 ± 3,4	0,310†*

Legenda: IMC: Índice de Massa Corpórea; DCT: dobra cutânea triptital; mm: milímetro; CMB: circunferência muscular do braço; cm: centímetro.

Valores expressos em:¹Média e desvio-padrão; ²Prevalência e intervalo de confiança de 95%; ³Mediana e Intervalo Interquartil (25% - 75%).

**Teste de Fisher; † Teste de ANOVA de heterogeneidade; †* Teste de ANOVA de tendência; †† Teste de Kruskal-Wallis

Tabela 3 – Consumo de calorias, macronutrientes e fibras de acordo com a presença da mutação delta F508.

(continua)

	Total n = 36	Ausência delta F508 n=9	Heterozigotos delta F508 n=17	Homozigotos delta F508 n=10	Valor p
VCT (calorias/dia)¹	1787,2 ± 297,7	1884,9 ± 243,8	1672,8 ± 324,0	1893,9 ± 241,3	0,089†
VCT (%EER)¹	127,1 ± 30,2	146,2 ± 27,9	115,0 ± 32,5	130,6 ± 17,8	0,033†
VCT²					
< 110%EER	36,1 (13,8 - 68,4)	11,1 (0,2 – 36,0)	58,8 (31,6 – 86,1)	20,0 (5,0 – 53,8)	0,026**
≥ 110% e <150%EER	47,2 (23,0 - 72,2)	44,4 (22,2 – 72,2)	35,3 (14,2 – 61,6)	70,0 (44,0 – 89,7)	
≥ 150%EER	16,6 (0,4 - 64,1)	44,4 (11,8 – 88,2)	5,9 (0,0 - 45,9)	10,0 (0,4 – 64,1)	
Carboidratos					
Gramas/dia ¹	218,2±35,2	236,4 ± 31,3	204,1 ± 34,2	225,7 ± 32,8	0,056†
% VCT (%) ¹	49,3±4,8	50,3 ± 5,2	49,3 ± 5,2	48,2±3,7	0,346†*
40% - 50% do VCT ²	69,5 (46,5 - 85,0)	44,4 (24,4 – 65,1)	76,5 (54,8 – 90,6)	80,0 (59,3 – 93,2)	0,171**
51% - 60% do VCT ²	30,5 (6,0 - 61,0)	55,6 (23,4 – 83,2)	23,5 (6,0 – 61,0)	20,0 (2,3 – 51,7)	
Proteínas					
Gramas/dia ¹	65,9 ± 18,2	66,1 ± 12,4	62,8 ± 23,2	70,9 ± 12,0	0,545†
% VCT (%) ¹	14,7 ± 2,8	14,0 ± 2,2	14,8 ± 3,4	15,2 ± 2,4	0,351†*
10% – 15% do VCT ²	72,2 (52,2 - 88,4)	77,8 (56,3 – 91,0)	70,6 (48,2 – 85,7)	70,0 (48,2 – 85,7)	1,00**
16% – 25% do VCT ²	27,8 (6,7 - 65,2)	22,2 (2,5 – 55,6)	29,4 (6,6 – 65,2)	30,0 (6,6 – 65,2)	

Legenda: VCT: valor calórico total; EER: *Estimated Energy Requirement*.**Valores expressos em:** ¹Média e desvio-padrão; ²Prevalência e intervalo de confiança de 95%.

**Teste de Fisher; † Teste de ANOVA de heterogeneidade; †* Teste de ANOVA de tendência.

Tabela 3 – Consumo de calorias, macronutrientes e fibras de acordo com a presença da mutação delta F508.

(conclusão)

	Total n = 36	Ausência delta F508 n=9	Heterozigotos delta F508 n=17	Homozigotos delta F508 n=10	Valor p
<i>Lipídeos</i>					
Gramas/dia ¹	72,8 ± 16,0	74,8 ± 16,6	68,2 ± 16,5	78,8 ± 13,5	0,233†
% VCT (%) ¹	36,7 ± 4,8	35,6 ± 4,9	36,5 ± 4,7	38,1 ± 5,3	0,263†*
25% - 35% do VCT ²	47,2% (23,0 - 72,2)	44,4% (23,0 - 72,2)	52,9% (27,8 - 77,0)	40,0% (18,4 - 67,1)	0,910**
36% - 50% do VCT ²	52,8% (28,9 - 75,5)	55,6% (33,5 - 79,7)	47,1% (22,4 - 71,1)	60,0% (33,5 - 79,7)	
<i>Fibras (gramas/dia)¹</i>	9,7 ± 1,4	9,4 ± 0,7	9,6 ± 0,9	10,2 ± 2,4	0,266†*

Legenda: VCT: valor calórico total.**Valores expressos em:** ¹Média e desvio-padrão; ²Prevalência e intervalo de confiança de 95%.

**Teste de Fisher; † Teste de ANOVA de heterogeneidade; †* Teste de ANOVA de tendência.

Tabela 4 – Modelo de regressão de Poisson: associação negativa para $IMC \geq 25^\circ$, $VCT \geq 150\%EER$ e a presença da mutação delta F508.

	¹ IMC $\geq 25^\circ$		² VCT $\geq 150\%EER$	
	RP (IC95%)	Valor p*	RP (IC95%)	Valor p*
Ausência da mutação delta F508	1	0,006	1	0,001
Presença da mutação delta F508	0,4 (0,2 - 0,8)		0,1 (0,02– 0,3)	

Legenda: IMC: índice de massa corpórea; VCT: valor calórico total; EER: *Estimated Energy Requirement*; RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

¹Ajustado para o VEF₁ (%) e %EER; ²Ajustado para IMC.

* Teste de Wald

Referências

1. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Medical Clinics of North America*. 2000;84(3):597-607.
2. Cystic Fibrosis Mutation Database. 2013 [01 jul. 2013]; Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>.
3. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
4. Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008;7(3):179-96.
5. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2003;361(9370):1671-6.
6. Kerem E, Corey M, Kerem B-s, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, et al. The Relation between Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis — Analysis of the Most Common Mutation ($\Delta F508$). *New England Journal of Medicine*. 1990;323(22):1517-22.
7. Keller BM, Casaulta Aebischer C, Kraemer R, Schöni MH. Growth in prepubertal children with cystic fibrosis, homozygous for the $\Delta F508$ mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2003;2(2):76-83.
8. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(4):872-7.
9. Tomezsko JL, Stallings VA, Kawchak DA, Goin JE, Diamond G, Scanlin TF. Energy expenditure and genotype of children with cystic fibrosis. *Pediatric research*. 1994;35(4 Pt 1):451-60.
10. Thomson MA, Wilmott RW, Wainwright C, Masters B, Francis PJ, Shepherd RW. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(3):367-73.

11. Preumont V, Hermans MP, Lebecque P, Buyschaert M. Glucose homeostasis and genotype-phenotype interplay in cystic fibrosis patients with CFTR gene deltaF508 mutation. *Diabetes care*. 2007;30(5):1187-92.
12. Strandvik B, Gronowitz E, Enlund F, Martinsson T, Wahlstrom J. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2001;139(5):650-5.
13. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008;108(5):832-9.
14. Critério de Classificação Econômica Brasil. 2013 [cited 12 jun. 2012]; Available from: <http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=301>.
15. Hammerschlag MR, Harding L, Maccone A, Smith AL, Goldmann D. Bacteriology of sputum in cystic fibrosis: evaluation of dithiothreitol as a mucolytic agent. *Journal of clinical microbiology*. 1980;11(6):552-7.
16. Gilligan P, Kiska D, Appleman M. *Cystic Fibrosis Microbiology*. Cumitech 43. Washington, DC: ASM Press; 2006.
17. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):948-68.
18. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002;35(3):246-59.
19. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(11):2540-5.
20. *Physical Status: the use and interpretation of anthropometry - Report of a WHO Expert Committee*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995.
21. De Onis M. *WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development*. 2006.

22. Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO. 4ª ed. revisada e ampliada ed. Campinas/SP: Núcleo de Estudos e pesquisas em Alimentação - NEPA | Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP 2011. 161 p. p.
23. Slater B, Marchioni DL, Fisberg RM. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. *Revista de Saúde Pública*. 2004;38:599-605.
24. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;65((suppl)):1220S-8S.
25. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: Institute of Medicine | National Academy of Sciences; 2002. 1357 p. p.
26. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2002;1(2):51-75.
27. Kastner-Cole D, Palmer CNA, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and Obesity in $\Delta F508$ Homozygous Cystic Fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(3):402-4.
28. Kawchak DA, Zhao H, Scanlin TF, Tomezsko JL, Cnaan A, Stallings VA. Longitudinal, prospective analysis of dietary intake in children with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(1):119-29.
29. White H, Wolfe SP, Foy J, Morton A, Conway SP, Brownlee KB. Nutritional Intake and Status in Children With Cystic Fibrosis: Does Age Matter? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2007;44(1):116-23.
30. Bines JE, Truby HD, Armstrong DS, Phelan PD, Grimwood K. Energy metabolism in infants with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(5):527-33.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo realizado surgiu da necessidade de avaliar a relação do genótipo com fenótipos nutricionais na FC a partir da mutação mais e comum e frequente: a delta F508.

A partir da revisão de literatura observou-se que as expressões clínicas para esta mutação já estão bem descritas e são mais pronunciadas em relação a outros genótipos, porém, ainda existem muitos fatores não elucidados nesta relação. E, assim, partiu-se em busca da relação do genótipo com as manifestações clínicas nutricionais e conclui-se que os estudos ainda estão poucos para a retirada de conclusões, devido a forte influência dos fatores ambientais.

Dentro das expressões nutricionais encontradas, o impacto relativo à presença da mutação delta F508 no curso clínico da doença está principalmente relacionado aos seguintes fenótipos: pior estado nutricional, elevado gasto energético, diabete melito, níveis diminuídos de ácidos graxos essenciais, e redução da densidade mineral óssea.

Assim, a hipótese foi elaborada, questionando-se a possibilidade de que esta mutação pudesse vir a modular os fatores dietéticos e o estado nutricional nos indivíduos com FC e conduzir estes a diferentes manifestações e comportamentos nutricionais na presença da mutação delta F508.

Observamos em pacientes homocigotos delta F508 o menor percentil de IMC e observamos também o menor consumo diário de calorias em relação ao percentual acima da *Estimated Energy Requirement*. O modelo de regressão de Poisson demonstrou uma associação negativa e significativa entre a presença da mutação delta F508 e os dois desfechos analisados. As crianças e adolescentes com a mutação delta F508 (homocigotos e heterocigotos) apresentaram uma prevalência 90% menor de consumo calórico diário $\geq 150\%$ EER e apresentaram uma prevalência 60% menor de um IMC $\geq 25^{\circ}$ quando comparados ao grupo de pacientes com ausência desta mutação.

A análise da associação com a mutação delta F508 não será a resposta para todos os fenótipos, porém, no contexto clínico poderá auxiliar a caracterizar os pacientes e direcionar a uma maior atenção no cuidado nutricional. Embora, o nosso estudo tenha um tamanho da amostra reduzido, o número de participantes desta pesquisa corresponde a mais da metade entre aqueles elegíveis (foram coletados dados de 36 pacientes, de um total de 54 elegíveis) do hospital infantil, centro de tratamento pediátrico para FC do estado de Santa Catarina; sendo possível uma boa caracterização das crianças e adolescentes com FC.

Conclui-se que pacientes portadores da mutação delta F508, em especial homocigotos, merecem uma maior atenção, em especial ao estado nutricional e ao consumo de calorias. Desta forma, é importante um monitoramento vigilante do estado nutricional e que uma intervenção dietética específica possa fazer parte da abordagem dietoterápica da doença com o objetivo terapêutico de melhorar a saúde geral do paciente. Sugere-se ainda a necessidade de desenvolvimento de estudos de coorte para melhor entendimento das associações encontradas.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, A. E. et al. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. **Jornal de Pediatria**, v. 80, p. 371-379, 2004.

ANDERSEN, D. H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathologic study. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 56, n. 2, p. 344-399, 1938.

ANTHONY, H. t al. Physiological and psychosocial contributors to malnutrition in children with cystic fibrosis: review. **Clinical Nutrition**, v. 18, n. 6, p. 327-335, 1999.

ARIAS, M. M. et al. Fibrosis quística: aspectos nutricionales. **Anales Españoles de Pediatría**, v. 54, n. 6, p. 575-81, 2001.

ATWATER, W.O. **On the digestibility and availability of foods materials**. Storrs: Agricultural Experimental Station, 1902. (Animal Report, 14)

_____, W.O. **Principles of nutrition and nutritive value of foods**. Washington, D.C.: U.S. Department of Agriculture, 1910. (Farmer's Bulletin, 142).

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. **Critério de Classificação Econômica Brasil**. 2013.

BINES, J. E. et al. Energy metabolism in infants with cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 140, n. 5, p. 527-533, 2002.

BLACKBURN, G.; THORNTON, P. Nutritional assessment of the hospitalized patient. **The Medical clinics of North America**, v. 63, n. 5, p. 11103, 1979.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. **Epidemiologia Básica**. 2ª ed. São Paulo: Grupo Editorial Nacional, 2010.

BOROWITZ, D.; BAKER, R. D.; STALLINGS, V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 35, n. 3, p. 246-259, 2002.

BOROWITZ, D. et al. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 155, n. 6, Supplement, p. S73-S93, 2009.

BOROWITZ, D. S.; GRAND, R. J.; DURIE, P. R. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. **The Journal of Pediatrics**, v. 127, n. 5, p. 681-684, 1995.

BRASIL. Programa de triagem neonatal. **Portaria GM/MS n.º 822/GM de 06 de junho de 2001**. Disponível em: <
<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>>. Acesso em: 12 jun. 2012.

_____. **Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Brasília: Ministério da Saúde: 127 p. 2004.

_____. **Programa de Triagem Neonatal**, 2012. Disponível em: <
http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1061>. Acesso em: 12 jun. 2012.

BRENNAN, A. L. et al. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 3, n. 4, p. 209-222, 2004.

BRODZICKI, J.; TRAWIŃSKA-BARTNICKA, M.; KORZON, M. Frequency, consequences and pharmacological treatment of gastroesophageal reflux in children with cystic fibrosis. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 8, n. 7, p. CR529, 2002.

BURDET, L. et al. Effect of elective antibiotic therapy on resting energy expenditure and inflammation in cystic fibrosis. **European Journal of Pediatrics**, v. 158, n. 9, p. 711-716, 1999.

CAMARGOS, P. A. M.; GUIMRAES, M. D. C.; REIS, F. J. C.
Prognostic aspects of cystic fibrosis in Brazil. **Annals of Tropical Pediatrics: International Child Health**, v. 20, n. 4, p. 287-291, 2000.

CASTELLANI, C. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, n. 3, p. 179-196, 2008.

CHAVES, C. R. M. D. M. et al. Associação entre medidas do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, p. 409-414, 2009.

COHEN, T. S.; PRINCE, A. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. **Nature Medicine**, v. 18, n. 4, p. 509-519, 2012.

COLOMBO, C. et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. **Hepatology**, v. 36, n. 6, p. 1374-1382, 2002.

COLOMBO, C. et al. Liver Disease in Cystic Fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 43(1) Supplement, n. 1, p. S49-S55, 2006.

COREY, M. et al. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 41, n. 6, p. 583-591, 1988.

CYSTIC FIBROSIS MUTATION DATABASE. **Statistics and data**, 2012. Disponível em: < <http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html> >. Acesso em: 01 jul. 2013.

DAVIES, P. S. et al. Longitudinal investigation of energy expenditure in infants with cystic fibrosis. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 56, n. 10, p. 940-6, Oct 2002.

DAVIS, P. B. Cystic Fibrosis Since 1938. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 173, n. 5, p. 475-482, 2006/03/01 2006.

DODGE, J. A.; TURCK, D. Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 20, n. 3, p. 531-546, 2006.

DÖRING, G.; GULBINS, E. Cystic fibrosis and innate immunity: how chloride channel mutations provoke lung disease. **Cellular Microbiology**, v. 11, n. 2, p. 208-216, 2009.

DURIE, P.; PENCHARZ, P. A rational approach to the nutritional care of patients with cystic fibrosis. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 82, n. Suppl 16, p. 11, 1989.

EMERSON, J. et al. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, v. 34, n. 2, p. 91-100, 2002.

EVANS, A. K. C.; FITZGERALD, D. A.; MCKAY, K. O. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. **European Respiratory Journal**, v. 18, n. 5, p. 784-789, 2001.

FIGUEROA, V. et al. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 6, p. 1005-1011, June 1, 2002.

FITZSIMMONS, S. C. et al. High-Dose Pancreatic-Enzyme Supplements and Fibrosing Colonopathy in Children with Cystic Fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 336, n. 18, p. 1283-1289, 1997.

FORTE, G. C. et al. Indicadores antropométricos e de ingestão alimentar como preditores da função pulmonar em pacientes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. 4, p. 470-476, 2012.

FRIDGE, J. L. et al. Risk Factors for Small Bowel Bacterial Overgrowth in Cystic Fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 44, n. 2, p. 212-218, 2007.

FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 34, n. 11, p. 2540-5, 1981.

_____. **Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status.** United States of America: University of Michigan Press, 1990. 189 p.

GILLIGAN, P.; KISKA, D.; APPLEMAN, M. **Cystic Fibrosis Microbiology.** Cumitech 43: Washington, DC: ASM Press 2006.

GRUPO BRASILEIRO DE ESTUDOS DE FIBROSE CÍSTICA. **Relatório Anual de Fibrose Cística. Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC).** FILHO, L. V. R. F. D. S.; DAMACENO, N., *et al*: Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC): 52 p. 2009.

GUGGINO, W. B.; STANTON, B. A. New insights into cystic fibrosis: molecular switches that regulate CFTR. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 7, n. 6, p. 426-436, 2006.

HAMMERSCHLAG, M. R. et al. Bacteriology of sputum in cystic fibrosis: evaluation of dithiothreitol as a mucolytic agent. **Journal of clinical microbiology**, v. 11, n. 6, p. 552-557, 1980.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids.** Washington, DC: Institute of Medicine | National Academy of Sciences, 2002. 1357 p.

JOHANSEN, H. K. et al. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for $\Delta F508$ mutation. **The Lancet**, v. 337, n. 8742, p. 631-634, 1991.

KASTNER-COLE, D. et al. Overweight and Obesity in $\Delta F508$ Homozygous Cystic Fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 147, n. 3, p. 402-404, 2005.

KAWCHAK, D. A. et al. Longitudinal, prospective analysis of dietary intake in children with cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 129, n. 1, p. 119-129, 1996.

KELLER, B. M. et al. Growth in prepubertal children with cystic fibrosis, homozygous for the $\Delta F508$ mutation. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 2, n. 2, p. 76-83, 2003.

KEREM, B. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1073-80, 1989.

KEREM, E. et al. The Relation between Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis — Analysis of the Most Common Mutation ($\Delta F508$). **New England Journal of Medicine**, v. 323, n. 22, p. 1517-1522, 1990.

KEREM, E.; KEREM, B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. **Pediatric Pulmonology**, n. 22, p. 387-395, 1996.

KING, S. J. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. **European Respiratory Journal**, v. 25, n. 1, p. 54-61, 2005.

KONSTAN, M. W. et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 142, n. 6, p. 624-630, 2003.

LOPES, A. C. Fibrose Cística. In: RIBEIRO, A. F.; RIBEIRO, J. D., *et al* (Ed.). **Tratado de Clínica Médica**. São Paulo: Roca, v.3, 2009. cap. 224, p.2586 - 99.

LUCA, G. R. D.; MENEZES, M. E.; OCAMPOS, M. Genética e diagnóstico molecular. In: NETO, N. L. (Ed.). **Fibrose Cística - Enfoque multidisciplinar**. 2ª ed. Florianópolis/SC: Hospital Infantil Joana de Gusmão - Centro de Estudos Miguel Salles Cavalcanti, 2009. cap. IV, p.77-92.

MACRI, C. N. et al. Epidemiology of cystic fibrosis in latin america: Preliminary communication. **Pediatric Pulmonology**, v. 10, n. 4, p. 249-253, 1991.

MANSELL, A. L. et al. Short-term pulmonary effects of total parenteral nutrition in children with cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 104, n. 5, p. 700-705, 1984.

MCKONE, E. F. et al. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 361, n. 9370, p. 1671-6, 2003.

MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia**. 2ª ed. São Paulo/SP: Atheneu, 2009. 685 p.

MEHTA, N. M. et al. Defining Pediatric Malnutrition A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 37, n. 4, p. 460-481, 2013.

MICKLE, J. E.; CUTTING, G. R. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. **Medical Clinics of North America**, v. 84, n. 3, p. 597-607, 2000.

MILLA, C. E. Nutrition and Lung Disease in Cystic Fibrosis. **Clinics in chest medicine**, v. 28, n. 2, p. 319-330, 2007.

MONTEIRO, J. P. **Consumo alimentar - visualizando porções**. São Paulo/SP: Guanabara, 2007. 92 p.

MORAN, A. et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. **Diabetes Care**, v. 33, n. 12, p. 2677-83, 2010.

NARKEWICZ, M. R. Markers of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 32, n. 4, p. 421-422, 2001.

NAVARRO M, H. et al. Correlación genotipo-fenotipo de un grupo de pacientes con fibrosis quística. **Revista Médica de Chile**, v. 130, n. 5, p. 475-481, 2002.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO. **Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO**. 4ª ed. revisada e ampliada. Campinas/SP: Núcleo de Estudos e pesquisas em Alimentação - NEPA | Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP 2011. 161 p.

OLVEIRA, C.; OLVEIRA, G.; DORADO, A. cols. Gasto energético en sujetos adultos con Fibrosis Quística (FQ): concordancia entre la calorimetría indirecta y diferentes fórmulas estimativas. **Archivos de Bronconeumología**, v. 43, p. 366-372, 2007.

O'SULLIVAN, B. P.; FREEDMAN, S. D. Cystic fibrosis. **The Lancet**, v. 373, n. 9678, p. 1891-1904, 2009.

PELLEGRINO, R. et al. Interpretative strategies for lung function tests. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 5, p. 948-968, November 1, 2005.

PENCHARZ, P.; DURIE, P. Nutritional management of cystic fibrosis. **Annual review of nutrition**, v. 13, n. 1, p. 111-136, 1993.

PENCHARZ, P. B.; DURIE, P. R. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. **Clinical Nutrition**, v. 19, n. 6, p. 387-394, 2000.

PETERSON, M. L.; JACOBS, D. R.; MILLA, C. E. Longitudinal Changes in Growth Parameters Are Correlated With Changes in Pulmonary Function in Children With Cystic Fibrosis. **Pediatrics**, v. 112, n. 3, p. 588-592, 2003.

POWERS, S. W. et al. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. **Pediatrics**, v. 116, n. 6, p. 1442-1450, 2005.

PREUMONT, V. et al. Glucose homeostasis and genotype-phenotype interplay in cystic fibrosis patients with CFTR gene deltaF508 mutation. **Diabetes Care**, v. 30, n. 5, p. 1187-92, 2007.

QUERA, P.; QUIGLEY, E.; MADRID, S. A. M. Small intestinal bacterial overgrowth. An update. **Revista Médica de Chile**, v. 133, n. 11, p. 1361, 2005.

RAMSEY, B. W.; FARRELL, P. M.; PENCHARZ, P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The Consensus Committee. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 55, n. 1, p. 108-16, 1992.

RASKIN, S. et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 7, n. 1, p. 15-22, 2008.

REIS, F. J. C.; CAMARGOS, P. A. M.; ROCHA, S. D. F. Survival Analysis for Cystic Fibrosis in Minas Gerais State, Brazil. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 44, n. 6, p. 329-331, 1998.

REIS, F. J. C.; DAMACENO, N. Fibrose cística. **Jornal de Pediatria**, v. 74, n. Supl 1, p. S76-S94, 1998.

RIORDAN, J. R. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1066-73, 1989.

ROMMENS, J. M. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1059-65, 1989.

ROSA, F. R. et al. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. **Revista de Nutrição**, v. 21, p. 725-737, 2008.

ROY, C.; DARLING, P.; WEBER, A. A rational approach to meeting macro-and micronutrient needs in cystic fibrosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 3, p. S154-162, 1984.

SARAIVA-PEREIRA, M. L.; FITARELLI-KIEHL, M.; SANSEVERINO, M. T. V. A Genética na Fibrose Cística. **Revista HCPA**, v. 31, n. 2, 2011.

SCHNEIDER, E.; HUNKE, S. ATP-binding-cassette (ABC) transport systems: Functional and structural aspects of the ATP-hydrolyzing subunits/domains. **FEMS microbiology reviews**, v. 22, n. 1, p. 1-20, 1998.

SIMON, M. I. S. S.; DREHMER, M.; MENNA-BARRETO, S. S. Associação entre o estado nutricional e a ingestão dietética em pacientes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 10, p. 966-972, 2009.

SINAASAPPEL, M. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 1, n. 2, p. 51-75, 2002.

SKYPALA, I. et al. Oral nutritional supplements promote significant weight gain in cystic fibrosis patients. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 11, n. 2, p. 95-104, 1998.

SLATER, B.; MARCHIONI, D. L.; FISBERG, R. M. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, p. 599-605, 2004.

STALLINGS, V. A. et al. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, n. 5, p. 832-839, 2008.

STALVEY, M. S.; FLOTTE, T. R. Endocrine parameters of cystic fibrosis: Back to basics. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 108, n. 2, p. 353-361, 2009.

STEINKAMP, G. et al. Energy supplements rich in linoleic acid improve body weight and essential fatty acid status of cystic fibrosis patients. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 418-423, 2000.

STEINKAMP, G.; WIEDEMANN, B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. **Thorax**, v. 57, n. 7, p. 596-601, 2002.

STEPHENSON, A. L. et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 4, p. 872-877, 2013.

STERN, M. et al. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995–2006. **European Respiratory Journal**, v. 31, n. 1, p. 29-35, 2008.

STRANDVIK, B. et al. Essential fatty acid deficiency in relation to genotype in patients with cystic fibrosis. **The Journal of pediatrics**, v. 139, n. 5, p. 650-5, 2001.

TAYLOR, C. J.; ASWANI, N. The pancreas in cystic fibrosis. **Pediatric Respiratory Reviews**, v. 3, n. 1, p. 77-81, 2002.

THOMSON, M. A. et al. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis. **The Journal of pediatrics**, v. 129, n. 3, p. 367-373, 1996.

TOMEZSKO, J. L. et al. Energy expenditure and genotype of children with cystic fibrosis. **Pediatric Research**, v. 35, n. 4 Pt 1, p. 451-60, 1994.

TOSI, M. F.; ZAKEM, H.; BERGER, M. Neutrophil elastase cleaves C3bi on opsonized pseudomonas as well as CR1 on neutrophils to create a functionally important opsonin receptor mismatch. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 1, p. 300-308, 1990.

TRABULSI, J. et al. Evaluation of formulas for calculating total energy requirements of preadolescent children with cystic fibrosis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n. 1, p. 144-151, 2007.

VERKMAN, A. S.; SONG, Y.; THIAGARAJAH, J. R. Role of airway surface liquid and submucosal glands in cystic fibrosis lung disease. **American Journal of Physiology - Cell Physiology**, v. 284, n. 1, p. C2-C15, 2003.

VIVIANI, L. et al. The Italian registry for cystic fibrosis: what has changed in the last decade. **Epidemiologia e Prevenzione**, v. 27, n. 2, p. 91-6, 2003.

WALKOWIAK, J.; PRZYSLAWSKI, J. Five-year prospective analysis of dietary intake and clinical status in malnourished cystic fibrosis patients. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 16, n. 4, p. 225-231, 2003.

WHITE, H. et al. Nutritional Intake and Status in Children With Cystic Fibrosis: Does Age Matter? **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 44, n. 1, p. 116-123, 2007.

WILLETT, W. C.; HOWE, G. R.; KUSHI, L. H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. (suppl), p. 1220S-8S, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical Status: the use and interpretation of anthropometry - Report of a WHO Expert Committee.** WHO Technical report series. ORGANIZATION, W. H. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 854: 47 p. 1995.

_____. **The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis.** Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS. ORGANIZATION, W. H. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Human Genetics Programme: 27 p. 2004.

_____. WHO child growth standards: methods and development—length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. **Geneva: WHO**, 2006.

YEN, E. H.; QUINTON, H.; BOROWITZ, D. Better Nutritional Status in Early Childhood Is Associated with Improved Clinical Outcomes and Survival in Patients with Cystic Fibrosis. **The Journal of pediatrics**, v. 162, n. 3, p. 530-535.e1, 2013.

YOUSEFI, S. et al. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps. **Cell Death and Differentiation**, v. 16, n. 11, p. 1438-1444, 2009.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa - HIJG

Página 1 de 4



Hospital Infantil Joana de Gusmão
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER 013/2012

NOME DO PROJETO: Aspectos genéticos da fibrose cística: Mutação delta F508 e interação e interação com o consumo alimentar.	
PESQUISADORA: Carina de Sousa Santos	
ORIENTADOR: Dra. Thais Steemburgo	
INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL: HIJG	
DATA DO PARECER: 03/05/2012	REGISTRO NO CEP: 011/2012
GRUPO E ÁREA TEMÁTICA: Grupo III – 4.05	

DOCUMENTOS SOLICITADOS	SITUAÇÃO
1.FOLHA DE ROSTO	OK
2.PROJETO DE PESQUISA	OK
3.CURRÍCULO DO PESQUISADOR	OK
4.CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO CEP	OK
5.TERMO DE COMPROMISSO ÉTICO	OK
6.CONCORDÂNCIA DO SERVIÇO	OK
7.DECLARAÇÃO ASSINADA PELA DIREÇÃO DO HIJG	OK
8. SUMÁRIO DO PROJETO	OK
9. FÓRMULÁRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICO FINANCEIRA	ISENTO
10. DECLARAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO E RELATÓRIO FINAL	OK

OBJETIVOS

GERAL: Analisar possíveis interações da mutação delta F508 do gene Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) com o consumo alimentar de crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no ambulatório do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
 Bairro Agronômica, Florianópolis, Santa Catarina
 Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005 e renovado em 14 de fevereiro de 2008.
 e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br

ESPECÍFICOS: Caracterizar antropometricamente os participantes da pesquisa; Avaliar os Parâmetros bioquímicos de glicose plasmática, lipídeos séricos (colesterol total e suas frações, HDL e LDL) e triglicerídeos.

SUMÁRIO DO PROJETO

Trata-se de um estudo transversal, a ser realizado entre os meses de agosto e dezembro do ano de 2012, no Ambulatório Interdisciplinar de Fibrose Cística do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) da cidade de Florianópolis/Santa Catarina, com as crianças e adolescentes com diagnóstico de FC atendidas para tratamento, integrantes da Associação Catarinense de Assistência ao Mucoviscidótico (ACAM). A amostra será formada por crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com diagnóstico de FC e estes serão recrutados convenientemente, por saturação temporal, no dia em que comparecerem a consulta agendada no Ambulatório Interdisciplinar de FC do HIJG durante o período estabelecido nesta pesquisa para a coleta de dados. Aquele indivíduo que atender aos critérios de inclusão (idade igual ou superior a 2 anos; presença no prontuário de exame de genotipagem e de glicose plasmática, lipídeos séricos e triglicerídeos) será chamado, no dia da consulta agendada, a participar do estudo por meio do convite aos pais e/ou responsável. Os mesmos serão esclarecidos sobre a pesquisa, e posteriormente deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Coleta de dados em prontuário: O exame de genotipagem e os dados bioquímicos referentes à glicose plasmática, colesterol total, lipoproteína de alta densidade - colesterol, lipoproteína de baixa densidade - colesterol e triglicerídeos serão retirados dos prontuários dos indivíduos.

Avaliação antropométrica: A avaliação antropométrica de peso e estatura será realizada pelo próprio pesquisador e serão utilizadas para avaliar o estado nutricional por meio dos índices de Estatura x Idade; IMC X I; IMC em percentil e Relação peso/estatura em porcentagem. Será realizada aferição de Circunferência do braço (CB) e Dobra cutânea tricipital (DCT) e avaliar-se-á posteriormente a massa muscular, calculando-se a circunferência muscular do braço (CMB).

Avaliação do consumo alimentar: A avaliação do consumo alimentar será realizada pelo método de Recordatório alimentar de 24 horas (Rec 24h). No dia da consulta, realizar-se-á com os pais e/ou responsável pelo indivíduo com FC um Rec24h utilizando como auxílio um álbum fotográfico de porções. Mais dois Rec24h serão realizados por telefone, e um deles será em dia de final de semana.

Análise dos dados: Para auxílio na avaliação nutricional será utilizado o programa Anthro® v. 3.2.2 (World Health Organization, Department of Nutrition, Geneva, Suíça), para análise do consumo alimentar será utilizado o programa NutWin®, v. 1.5.1.11 (Departamento de Informática da Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, São Paulo) e para análise estatística dos dados será utilizado o programa Stata® v.11.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agronômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005 e renovado em 14 de fevereiro de 2008.
e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br

Página 3 de 4

Acesso aos dados: somente as pessoas diretamente envolvidas com a pesquisa, sendo essas, o pesquisador e seu orientador, terão acesso às informações contidas nos protocolos e aos documentos referentes à pesquisa. Estes pesquisadores comprometem-se a mantê-los sob a sua tutela, pelo período de cinco anos, e após, incinerá-los.

JUSTIFICATIVA

O departamento de Nutrição do Centro de Ciências da UFSC, através do curso de graduação e pós-graduação, vem realizando diversas pesquisas no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) com as crianças e adolescentes com FC. Visto a importância destes trabalhos, percebeu-se a necessidade de complementar tais pesquisas com o primeiro estudo, neste hospital, da avaliação do consumo alimentar de crianças e adolescentes com FC e a possível interação com o tipo de mutação mais comum e frequente, a delta F508. Desta forma, avaliar a relação da presença desta mutação com os aspectos da dieta podem vir a sugerir intervenções dietéticas mais específicas para os pacientes com FC.

METODOLOGIA

1. DELINEAMENTO – estudo prospectivo, descritivo e analítico.
2. CÁLCULO E TAMANHO DA AMOSTRA – por conveniência, em torno de 100 sujeitos.
3. PARTICIPANTES DE GRUPOS ESPECIAIS – menores de 18 anos, portadores de enfermidade crônica.
4. RECRUTAMENTO – crianças e adolescentes atendidos no ambulatório de Fibrose Cística do HIJG.
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO / EXCLUSÃO – adequadamente descritos.
6. PONDERAÇÃO ENTRE RISCOS – BENEFÍCIOS – adequada.
7. USO DE PLACEBO OU WASH-OUT – não se aplica.
8. MONITORAMENTO E SEGURANÇA DOS DADOS – adequados.
9. AVALIAÇÃO DOS DADOS – adequada.
10. PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE – adequadas.
11. PREOCUPAÇÃO COM OS ASPECTOS ÉTICOS – sim.
12. CRONOGRAMA – adequado.
13. PROTOCOLO DE PESQUISA – adequado.
14. ORÇAMENTO – adequado.

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agronômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005 e renovado em 14 de fevereiro de 2008.

e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (TCLE) – ADEQUADO

PARECER FINAL

APROVADO

- Informamos que o presente parecer foi analisado e aprovado em reunião deste comitê, na data de 03/05/2012.
- Conforme Resolução 196/92, capítulo III.2.h, o pesquisador deve apresentar ao CEP relatórios periódicos sobre o andamento da pesquisa e relatório final. No site: <http://www.saude.sc.gov.br/hija/cep/deveresdopesquisador.htm>, está disponibilizado modelo. Seu primeiro relatório está previsto para NOVEMBRO DE 2012, ou para quando da finalização da mesma.
- Qualquer alteração a este projeto de pesquisa aprovado deverá ser comunicada ao CEP-HIJG.


VANESSA BORGES PLATT
Coordenadora do CEP - HIJG

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisas - HIJG.

CEP- HIJG - Rua Rui Barbosa, 152
Bairro Agrônômica, Florianópolis, Santa Catarina
Fone: (48) 32519092

Registro aprovado no CONEP, conforme Carta Circular nº 168 CONEP/CNS/MS de 07 de março de 2005 e renovado em 14 de fevereiro de 2008.
e-mail: cep@saude.sc.gov.br

ANEXO B – Parecer Comitê de Ética em Pesquisa - UFSC

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

PROJETO DE PESQUISA

Título: ASPECTOS GENÉTICOS DA FIBROSE CÍSTICA: MUTAÇÃO DELTA F508 E INTERAÇÃO COM O CONSUMO ALIMENTAR

Área Temática:

Pesquisador: THAIS STEEMBURGO

Versão: 1

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

CAAE: 02667412.4.0000.0121

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 31145

Data da Relatoria: 28/05/2012

Apresentação do Projeto:

Objetivo e esclarecedor.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar possíveis interações da mutação delta F508 do gene Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) com o consumo alimentar de crianças e adolescentes com Fibrose Cística atendidos no ambulatório do Hospital Infantil Joana de Gusmão

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Avaliação correta, com risco baixo, uma vez que serão utilizados dados de prontuário e questionário com os sujeitos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Aumentará conhecimento generalizável sobre o tema.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apropriado, inclusive recomendando a participação dos sujeitos, menores, na decisão.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pela aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: ESTADO NUTRICIONAL E FATORES DIETÉTICOS DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PORTADORES DA MUTAÇÃO DELTA F508

Cara Senhor (a):

Por Favor, leia atentamente as instruções abaixo antes de decidir com seu (sua) filho (a) se ele (a) deseja participar do estudo e se o Senhor (a) concorda com que ele (a) participe do presente estudo. Se possível, discuta esse assunto com seu (sua) filho (a) para que seja uma decisão em conjunto.

Eu, _____ confirmo que **Carina de Sousa Santos** discutiu comigo este estudo. Eu compreendi que:

1. O presente estudo é parte do trabalho de dissertação de mestrado do Programa de Pós Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, da pesquisadora Carina de Sousa Santos.

2. O objetivo deste estudo é Avaliar o consumo alimentar por meio de um Recordatório Alimentar de 24 horas (um realizado no momento da consulta e mais dois realizados por telefone) e associá-lo com o tipo de mutação genética que o meu filho (a) possui, bem como avaliar o estado nutricional por meio de peso, altura, medidas de circunferência do braço e dobra cutânea triceptal.

3. Minha participação e do meu filho colaborando neste trabalho é muito importante porque permitirá elaborar um planejamento nutricional específico para o meu filho (a) de acordo com a mutação que ele portar. A participação do meu filho (a) na pesquisa implica em eu ou ele responder a algumas perguntas sobre o que ele come regularmente e implica em o pesquisador medi-lo (a) com balança, estadiômetro, fita métrica e adipômetro. O pesquisador irá anotar os dados em uma ficha de avaliação e irá utilizar informações do prontuário do meu filho (a). Fui esclarecido de que não estão previstos riscos para a aplicação questionário e a coleta das medidas antropométricas. Porém, caso houver algum desconforto psicológico tais atividades serão temporariamente suspensas até um momento mais adequado.

4. O Hospital Infantil Joana de Gusmão também está interessado no presente estudo e já deu a permissão por escrito para que esta pesquisa seja realizada. Porém minha participação e de meu filho (a), ou não, no estudo não

implicará em nenhum benefício ou restrição de qualquer ordem para meu (sua) filho (a) ou para mim.

5. Eu também sou livre para não participar desta pesquisa se não quiser. Isto não implicará em quaisquer prejuízos pessoais ou no atendimento de meu filho (a). Além disto, estou ciente de que em qualquer momento, ou por qualquer motivo, eu ou minha família podemos desistir de participar da pesquisa.

6. Estou ciente de que o meu nome e o do meu filho (a) não serão divulgados e que somente as pessoas diretamente relacionadas à pesquisa terão acesso aos dados e que todas as informações serão mantidas em segredo e somente serão utilizados para este estudo.

7. Se eu tiver alguma dúvida a respeito da pesquisa, eu posso entrar em contato com **Carina de Sousa Santos** pelo telefone **048 9963.9072**.

8. Eu concordo em participar deste estudo.

Nome e assinatura de participante maior de 14 anos:


Nome e assinatura do responsável legal pelo participante:

Entrevistador: _____

Data: ____/____/____

Em caso de dúvidas relacionadas aos procedimentos éticos da pesquisa, favor entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pelo telefone (48) 32519092.

APÊNDICE B – Fichade pesquisa

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA</p> <p style="text-align: center;">PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO</p> <p style="text-align: center;">PROJETO REGISTRO CEP HIJG 011/2012</p> <p style="text-align: center;">PARECER CONEP 03/2012</p>
---	---

1. Dados gerais

Data: _____

Prontuário: _____

Nome _____

Data Nascimento: _____ Sexo () Masculino () Feminino

Nome do responsável _____

Data de nascimento do responsável _____

Anos de estudo do responsável: _____

Está trabalhando? () não () _____

Quantas pessoas na residência? _____ Quais as idades _____

Cidade: _____

Telefones: _____

Melhor horário para ligação: _____

2. Avaliação econômica: (ABEP, 2012)

<i>Posse de itens</i>	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de instrução do chefe de família		
Analfabeto/Primário incompleto	Analfabeto/Até 3ª Série Fundamental	0
Primário completo/Ginasial incompleto	Até 4ª Série Fundamental	1
Ginasial completo/Colegial incompleto	Fundamental completo	2
Colegial completo/Superior incompleto	Médio completo	4
Superior completo	Superior completo	8

Cortes do Critério Brasil	
Classe	Pontos
A1	42-46
A2	35-41
B1	29-34
B2	23-28
C1	18-22
C2	14-17
D	8-13
E	0-7

A1 A2 B1 B2 C D E

3. Avaliação Clínica:

Genotipagem: _____

Infecção: não sim

Exame de cultura de escarro

(realizado no dia da consulta ambulatorial)

Antibióticos: não sim Período: _____

Função pulmonar : Volume expiratório forçado (VEF₁) _____

Enzimas: Sim Não

4. Medidas Antropométricas:

Estatura	
Peso (kg)	
Circunferência do braço (CB)	
Dobra cutânea Tricipital (DCT)	

APÊNDICE C - Registro alimentar

Você deverá registrar todas as refeições realizadas durante o dia inteiro. Os registros alimentares serão realizados em três (3) dias não consecutivos: 2 dias durante a semana e 1 dia no final de semana (Sábado ou Domingo).

MODELO DE REGISTRO ALIMENTAR

Dia: ____/____/____

	MEDIDA CASEIRA	ALIMENTO
CAFÉ DA MANHÃ Horário:		
COLAÇÃO Horário:		
ALMOÇO Horário:		
LANCHE DA TARDE Horário:		
JANTAR Horário:		
CEIA Horário:		

Demais orientações quanto ao preenchimento do registro alimentar, utilizando as medidas caseiras:

Alimentos em geral:

<p>1 concha cheia de feijão com caldo; 1 banana pequena; ½ prato de macarrão; 4 rodelas pequenas de cenoura cozida; 2 colheres de servir de batata-frita; ½ mamão papaya médio; 1 ponta de faca de margarina/maionese/doce/requeijão (se você passar mais de uma vez, serão 2 pontas de faca); 1 fatia de queijo/presunto; 1 pote pequeno de iogurte; 3 balas de goma/1 chiclete; 1 caixa de Fortini</p>
--

Bebidas:

1 xícara grande de café preto sem açúcar;
1 xícara pequena de café com leite (mais leite) com açúcar;
1 copo de requeijão/extrato de tomate de refrigerante;
1 copo lagoinha (copo de bar) de suco de laranja natural;
1 copo grande (300 ml) de nescau[®] (copo cheio de leite + 3 colheres de sopa de Nescau[®])

Carnes:

1 filé **pequeno** (4 dedos de um adulto) de frango frito;
1 bife **médio** (6 dedos de um adulto) de carne de boi;
1 filé **grande** (8 dedos de um adulto) de peixe a milanesa;

Modo de preparo e o tipo do alimento (sempre acompanhado da quantidade):

Frito/assado/grelhado/a milanesa;
Cru/cozido;
Com 1 colher de servir de molho de tomate pronto;
Com 2 colheres de sobremesa de açúcar refinado;
Com 1 colher de chá de sal;
Queijo **prato/mussarela**
Leite **integral**
Margarina **sem sal**
1 fio de azeite de oliva na salada

Marca do produto (caso seja industrializado):

Bolacha recheada Trakinas[®];
Iogurte Danone[®];
Margarina Doriana[®]/Qualy[®];

Ingredientes de uma preparação com suplemento:

Vitamina:

100 ml (1/2 mamadeira) de leite integral
2 colheres de sobremesa de TCM
2 colheres de sopa de Mucilon[®]
2 medidas de Sustain[®]
2 medidas de Susta up[®]
1 colher de sobremesa de açúcar refinado

APÊNDICE D–Nota de Imprensa

Pesquisa mostra que crianças e adolescentes com Fibrose Cística portadores da mutação mais comum, delta F508, apresentam pior estado nutricional e menor consumo alimentar quando comparados àqueles que não têm a mutação.

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética causada por mutações e para esta doença se manifestar é necessário que uma criança herde um gene defeituoso do pai e da mãe. Atualmente, existem 1.940 mutações identificadas que levam a FC e devido a este número elevado, esta doença pode apresentar vários sinais clínicos. Entre os mais conhecidos estão: o suor salgado, constantes infecções pulmonares, dificuldade para ganhar peso e mau funcionamento do pâncreas; com a necessidade do uso diário de enzimas cada vez que se alimentam para facilitar a digestão dos nutrientes.

Dentre as mutações identificadas, há a delta F508, que está presente mundialmente em 70% daqueles que tem FC. Vários estudos já foram realizados com indivíduos portadores desta mutação e sabe-se que quando presente apresentam manifestações clínicas mais severas da doença como: maior quantidade de sal no suor, quadros crônicos de infecções pulmonares, comprometimento severo do pâncreas e mortalidade prematura.

Dados do 1º relatório anual de 2009 do Registro Brasileiro de FC informam que há 1249 indivíduos com esta doença no Brasil. No estado de Santa Catarina, no ano de 2013, em torno de 100 crianças e adolescentes até 15 anos recebem tratamento multidisciplinar no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), centro de referência para o cuidado desta doença no estado.

No ano de 2011, a mestrande Carina de Sousa Santos, sob orientação da Prof.^a Thais Steemburgo, junto ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, iniciou seu estudo sobre as manifestações nutricionais da FC na presença da mutação delta F508. Observou no que tange a estes aspectos, que indivíduos com esta mutação apresentam maior dificuldade para ganhar peso, apresentam um maior gasto de energia ao longo de um dia e são propensos a desenvolver mais facilmente diabetes melito. Assim, surgiu a necessidade de investigar a relação da mutação mais comum e frequente, a delta F508 com o estado nutricional e com o consumo alimentar na FC.

A mestranda durante 11 meses avaliou o estado nutricional e o consumo alimentar de 36 crianças e adolescentes com FC atendidos no HJG. Para a análise dos resultados, os pacientes foram divididos em 3 grupos: aqueles que portavam duas vezes a mutação delta F508 (chamados de homozigotos), os que portavam a mutação delta F508 uma vez (heterozigotos) e os que não tinham a mutação (o fato de serem negativos não exclui a possibilidade de terem outra mutação, visto o número elevado existente para a doença).

Como resultado, foi encontrado nos pacientes com FC e portadores da mutação delta F508, em especial homozigotos, um pior estado nutricional e um menor consumo alimentar comparado àqueles pacientes que não tinham esta mutação. Em contra partida, os pacientes sem a mutação delta F508 apresentaram o melhor valor do índice de massa corpórea (IMC). Além disso, os pacientes homozigotos para a mutação delta F508, apresentaram este número abaixo daquele considerado ideal como recomendação para os indivíduos com FC, independente de tipo de mutação.

É recomendado que indivíduos com FC aumentem seu consumo de calorias ao longo do dia em torno de 10% a 50%. No presente estudo apenas os pacientes com ausência da mutação delta F508 (o mesmo grupo que apresentou o melhor estado nutricional) conseguiu atingir a meta de 50% adicional no seu consumo calórico total.

Sabe-se que a doença FC por si só exerce um impacto no estado nutricional destes indivíduos, porém, com esta pesquisa, foi possível observar que pacientes portadores da mutação delta F508, em especial, homozigotos, merecem uma maior atenção em relação ao cuidado nutricional, em especial ao estado nutricional e ao consumo de calorias diárias. Desta forma, reforça-se a importância de um monitoramento vigilante do estado nutricional e que uma intervenção dietética específica possa fazer parte da abordagem dietoterápica da doença com o objetivo terapêutico de melhorar o estado nutricional e consequentemente a saúde geral do paciente.

Financiamento: Este estudo recebeu suporte financeiro do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Bolsas Demanda Social/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Maiores informações: Carina de Sousa Santos /
carina.sousasantos@gmail.com / (38) 9960-6293