UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

"FATORES DE IMPACTO SOBRE O CRESCIMENTO E O ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA MENORES DE 10 ANOS NÃO SUBMETIDOS À TRIAGEM NEONATAL"

TAÍS DAIENE RUSSO HORTENCIO

CAMPINAS

2011

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

"FATORES DE IMPACTO SOBRE O CRESCIMENTO E O ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA MENORES DE 10 ANOS NÃO SUBMETIDOS À TRIAGEM NEONATAL"

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas – UNICAMP para obtenção do título: Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Saúde da Criança e do adolescente, sob orientação do Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro.

TAÍS DAIENE RUSSO HORTENCIO

Campinas, 2011.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

H789f

Hortencio, Taís Daiene Russo, 1982-
Fatores de impacto sobre o crescimento e o estado nutricional de pacientes com fibrose cística menores de 10 anos não submetidos à triagem neonatal. / Taís Daiene Russo Hortencio. -- Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Antonio Fernando Ribeiro
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Criança. 2. Triagem Neonatal. 3. Antropometria. 4. Estado Nutricional. I. Ribeiro, Antonio Fernando. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Titulo.

Informações para Biblioteca Digital

Titulo em inglês: Factors impact on growth and nutritional status in cystic fibrosis patients with children under 10 years not subject to newborn screening
Palavras-chave em inglês:
Child
Neonatal screening
Anthropometry
Nutritional Status
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente
Titulação: Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente
Banca examinadora:
Antonio Fernando Ribeiro [Orientador]
Lucia Kurdian Maranha
Gabriel Hessel
Data da defesa: 31-08-2011
Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

Aluna Taís Daiene Russo Hortencio

Orientador: Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro

Membros:
Professor Doutor Antonio Fernando Ribeiro
Professora Doutora Lucia Kurdian Maranha
Professor Doutor Gabriel Hessel

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 31/08/2011

Dedico aos meus queridos pais Adilson e Soraia e ao meu amor Ricardo, que sempre me amaram e apoiaram em mais um SONHO.

Dedico aos pacientes fibrocísticos, pela coragem, pela fé.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter permitido realizar meus sonhos com dignidade, respeito e amor... Por permitir seguir em frente, sonhar e ter esperanças em alcançar...

Ao meu marido Ricardo Hortencio, minha alma gêmea, por todo amor, companheirismo e carinho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro, por compartilhar sua experiência, seu conhecimento, tempo e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Roberto José Negrão Nogueira e ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro pela imensa contribuição no entendimento deste trabalho.

Ao Centro de investigação em pediatria – CIPED, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pelo apoio e por toda estrutura oferecida para a realização do trabalho.

Ao Ambulatório de Fibrose Cística e a todos os seus profissionais, por toda a confiança depositada nesta pesquisa.

Aos pacientes e seus responsáveis pela confiança em nosso grupo de estudo.

Aos meus amigos Fernando Marson e Kátia Alberto Aguiar pela amizade e por estarem sempre prontos a ouvir, a compartilhar, ajudar em seguir em frente.

Ao Helymar da Costa Machado, estatístico, pela ajuda e paciência.

Aos professores do Ciped.

Dedico minha imensa gratidão.

Nasceste no lar que precisavas,
Vestiste o corpo físico que merecias,
Moras onde melhor Deus te proporcionou, de acordo com teu adiamento,
Possuis os recursos financeiros coerentes com tuas necessidades,
Nem mais, nem menos, mas o justo para as tuas lutas terrenas,
Teu ambiente de trabalho é o que elegeste espontaneamente para a tua realização,
Teus parentes, amigos são as almas que atraístes, com tua própria afinidade.
Portanto, teu destino está constantemente sob teu controle.
Tu escolhes, recolhes, eleges, atrais, buscas, expulsas, modificas tudo aquilo que te rodeia a existência.
Teus pensamentos e vontades são a chave de teus atos e atitude...
São as fontes de atracção e repulsão na tua jornada vivência.
Não reclames nem te faças de vítima.
Antes de tudo, analisa e observa.
A mudança está em tuas mãos.
Reprograme tua meta, busque o bem e viverás melhor.

"Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo,
qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim...

"Chico Xavier"

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS 9
LISTA DE TABELAS 12
LISTA DE QUADROS E FIGURAS 14
RESUMO 16
ABSTRACT 20
INTRODUÇÃO 22
REVISÃO DE LITERATURA 22
OBJETIVOS 36
3.1 OBJETIVO GERAL 37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 37
CASUÍSTICA E MÉTODO 38
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO 39
4.2 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL 39
4.3 ESTUDO GENÉTICO 41
4.4 TESTE DE FUNÇÃO PULMONAR (TFP) 41
4.5 BALANÇO DE GORDURA NAS FEZES 42
4.6 AVALIAÇAO MICROBIOLÓGICA 42
4.7 ALVO PARENTAL 42
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA 43
4.9 ASPECTOS ÉTICOS 44
RESULTADOS 45
5.1 CARACTERIZAÇAO DOS PACIENTES 46
5.2 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL ATUAL 48
5.3 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA FC SOBRE A EVOLUÇÃO PÔNDERO-ESTATURAL 52
DISCUSSÃO 56
CONCLUSÕES 62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 65
APÊNDICES 76
ANEXOS 83

ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA 84

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIG: adequado para a idade gestacional

CFF: Cystic Fibrosis Foundation

CFTR: regulador da condutância transmembrânica da Fibrose Cística, do inglês: *Cystic Fibrosis Transmembrane Condutance Regulator*

Cl: cloro

cm: centímetro

CVF (%): capacidade vital forçada

E/I: Estatura/Idade

EUA: Estados Unidos da América

FC: Fibrose Cística

FEF 25-75 (%): fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF

GEE: generalized estimating equations

GIG: grande para a idade gestacional

IC: intervalo de confiança

IM: íleo meconial

IMC/I: índice de massa corporal/idade

IP: insuficiência pancreática

Kg: quilograma

mEq/L: miliequivalentes por litro

MS: Ministério da Saúde

NCHS: National Center for Health Statistics

PA: *Pseudomonas aeruginosa*

PIG: pequeno para a idade gestacional

RR bruto: risco relativo bruto

SBP: Sociedade Brasileira de Pediatria

SISCRES: Sistema de Análise de Crescimento

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

VEF1(%): volume expiratório forçado no 1 segundo

WHO: Organização Mundial da Saúde, do inglês: *World Health Organization*

Z: escore Z

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação dos pacientes com FC, do sexo masculino, menores de 10 anos anos, segundo índice Estatura/Idade. 48

Tabela 2. Avaliação dos pacientes com FC, do sexo feminino, menores de 10 anos, segundo índice Estatura/Idade. 49

Tabela 3. Avaliação dos pacientes fibrocísticos do sexo masculino, menores de 10 anos, segundo índice IMC/Idade. 50

Tabela 4. Avaliação dos pacientes com FC, do sexo feminino, menores de 10 anos, segundo índice IMC/Idade. 51

Tabela 5. Análises através de modelos lineares generalizados com GEE para o índice Estatura/Idade. 52

Tabela 6. Análises através de modelos lineares generalizados com GEE (Generalized Estimating Equations) para o índice IMC/Idade. 55

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1. Pontos de corte, em escore-Z, para o índice estatura/idade, para crianças menores 5 anos, de acordo com World Health Organization, 2006 e para crianças maiores de 5 anos, de acordo com World Health Organization, 2007. ... 40

Quadro 2. Pontos de corte, em escore-Z, para o índice IMC/idade para crianças menores 5 anos, de acordo com World Health Organization, 2006 e para crianças maiores de 5 anos, de acordo com World Health Organization, 2007. 40

Figura 1. Evolução pondero-estatural dos pacientes com FC, do sexo masculino, menores de 10 anos, segundo o índice Estatura/Idade. 48

Figura 2. Evolução pondero-estatural dos pacientes com FC, do sexo feminino, menores de 10 anos, segundo o índice Estatura/Idade. 49

Figura 3. Evolução pondero-estatural dos pacientes com FC, do sexo masculino, menores de 10 anos, segundo o índice IMC/Idade. 50

Figura 4. Evolução pondero-estatural dos pacientes com FC, do sexo feminino, menores de 10 anos, segundo o índice IMC/Idade. 51

RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença que pode interferir no crescimento na infância por causar desnutrição decorrente da digestão e absorção deficiente de nutrientes, pelo aumento das necessidades calóricas devido ao declínio da função pulmonar. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da FC, evolutivamente, através de parâmetros clínicos e laboratoriais, sobre o crescimento e o estado nutricional. Realizou-se um estudo retrospectivo, de corte transversal. Foram avaliados 52 pacientes menores de 10 anos, antes do início da triagem neonatal. A coleta dos dados para avaliação antropométrica atual foi realizada em dias de consulta habitual no período de setembro de 2009 a março de 2010. Neste momento também foram coletadas a estatura dos pais. As medidas antropométricas retrospectivas e os marcadores de gravidade clínica foram coletados nos seguintes momentos: ao nascimento, na primeira consulta no serviço, ao diagnóstico e assim anualmente no mês de aniversário do paciente. Quanto ao estado nutricional, 4 pacientes apresentaram escore $Z \leq -2$ para os índice estatura/idade e IMC/idade. As variáveis, menor número de internações, maior tempo entre a primeira consulta ao diagnóstico, maior tempo entre nascimento e o diagnóstico e início tardio de manifestações respiratórias apresentaram associação estatisticamente significativa com melhor relação estatura/idade. As variáveis CVF(%), VEF(%), FEF 25/75%, tempo de gestação, peso ao nascimento e início de manifestações respiratórias apresentaram associação estatisticamente significativa com o índice IMC/I. Pode-se concluir que, para os principais parâmetros estudados, houve impacto negativo da FC sobre o crescimento e o estado nutricional dos pacientes avaliados.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is a disease that can interfere at growth in childhood to cause malnutrition due to poor digestion and absorption of nutrients, the increased energy requirements due to the decline in lung function. The aim of this study was to evaluate the impact of CF evolution through clinical and laboratory parameters on nutritional status during treatment of these patients. We conducted a retrospective cross sectional. Were evaluated 52 patients less than 10 years, before the start of neonatal screening. Data collection for the current anthropometric assessment was performed on days of normal consultation between September 2009 and March 2010. At this time were also collected parents' statures. The retrospective anthropometric and clinical risk markers were collected at the following times: at birth, the first appointment in the service, diagnosis, and thus every year in the patient's birthday. Regarding nutritional status, 4 patients had Z score ≤ -2 score height/age and BMI/age. The variables, fewer number of hospitalizations, greater time from first consultation to diagnosis and longer time between birth and late early diagnosis of respiratory disease were significantly associated with the best height/age. The FVC(%), FEV_1(%), FEF 25/75%, gestational age, birth weight and early respiratory symptoms were significantly associated with BMI/I. It can be concluded that for the main parameters studied, there was impact of FC on nutritional status of patients.

INTRODUÇÃO

Informações sobre crescimento e composição corporal são importantes indicadores dos níveis de saúde de uma população, sobretudo de uma população jovem, portadores de uma doença grave e degenerativa como a FC.

Além disso, a avaliação do crescimento nos primeiros anos de vida parece ser a medida que melhor define o estado de saúde e nutrição de crianças.

A FC vem apresentando avanços rápidos em seu manejo clínico, pois grandes estudos vêm sendo realizados desde que muito recentemente parte da fisiopatologia da doença foi compreendida, o que reflete de maneira significativa na diminuição da mortalidade e no aumento de sobrevida dos pacientes, assim como uma importante melhora na qualidade de vida.

No Brasil, existem poucos trabalhos voltados para a investigação da evolução pôndero estatural de crianças com FC, sendo que o tratamento oferecido e medidas de prevenção e intervenção aos fibrocísticos são baseados em dados internacionais.

Desta forma, a intenção deste trabalho foi descrever a evolução pôndero estatural que percorreram as crianças menores de 10 anos com FC, atendidas no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), desde a primeira consulta até os dias atuais, relacionando as morbidades relatadas neste período com o crescimento alcançado, sendo possível desta forma, traçarmos características de crescimento de nossos pacientes para direcionar ações de intervenções eficazes.

REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FIBROSE CÍSTICA

A FC é uma doença de caráter hereditário, autossômico e recessivo mais comum na população caucasiana (Caldeira, 1996; Fiates *et al.,* 2001).

De cada dois a três mil indivíduos nascidos vivos em diversos países, um possui FC (Reis e Damaceno, 1998; Neves *et al.,* 2000). No Brasil, sabe-se que cerca de 1/10000 nascidos vivos possuem a doença (Raskin et al, 1993). A morbimortalidade ainda é muito grande, embora a sobrevida dos acometidos tenha aumentado de maneira bastante considerável nos últimos 50 anos. Isso ocorreu graças ao acompanhamento interdiciplinar, às novas medicações e, especialmente, aos avanços relacionados com o controle e intervenção nutricional (Cardoso *et al.,* 2007).

A FC foi identificada primeiramente em 1938, pela patologista Andersen, que descreveu a doença como “fibrose cística do pâncreas” (Andersen, 1938). Anos mais tarde a doença foi caracterizada por má absorção de gorduras e proteínas, falha de crescimento e doença pulmonar e devido à características da lâmina foi denominada mucoviscidose (Farber, 1944). Em 1953, verificou-se que pacientes com “fibrose cística do pâncreas” possuíam composição eletrolítica anormal no suor (Di Sant`agnese *et al.,* 1953). Somente na década de 80 é que o gene da FC foi descoberto (Quinton, 1983; Tsui *et al.,* 1985; Rommens *et al.,* 1989; Riordan *et al.,* 1989; Kerem *et al.,* 1989).

Localizado no braço longo do cromossomo 7, este gene é responsável pela codificação da proteína CFTR, responsável pelo transporte de cloro através de membranas celulares, interferindo também no transporte de sódio e de água consequentemente. A não eliminação de cloro do meio intracelular leva à retenção de sódio e água, resultando em secreções espessas, que favorecem a obstrução das vias exócrinas. Essa disfunção afeta órgãos vitais como pulmões, pâncreas e testículos, resultando em manifestações clínicas muitas vezes precoces, que podem levar a redução drástica da expectativa de vida do indivíduo afetado.

A FC é uma doença que resulta principalmente da associação entre genótipo-fenótipo e segundo O`Sullivan & Freedman (2009) os sinais e sintomas podem variar muito entre os pacientes nas diferentes fases da vida:

- ✓ **Características gerais:** história familiar de FC, suor "salgado", tosse com produção de escarro, *Pseudomonas aeruginosa* nas secreções aeríferas, alcalose metabólica hipoclorêmica;
- ✓ **Neonatal:** íleo meconial, icterícia prolongada, calcificação abdominal ou escrotal, atresia intestinal;
- ✓ **Primeira infância:** infiltrados persistentes na radiografia de tórax, déficit de crescimento, hipoproteinemia com anasarca, diarréia crônica, distensão abdominal, colestase, pneumonia por *Staphylococcus aureus*, hipertensão intracranial idiopática, anemia hemolítica;
- ✓ **Infância:** pansinusite crônica, polipose nasal, esteatorréia, prolapso retal, síndrome da obstrução intestinal retal, pancreatite idiopática recorrente ou crônica, doença hepática;
- ✓ **Adolescência e idade adulta:** aspergilose bronquipulmonar alérgica, pansinusite crônica, polipose nasal, bronquiectasias, hemoptise, pancreatite idiopática recorrente, hipertensão portal, atraso da puberdade e azospermia secundária à ausência de canais deferentes.

2.2 Diagnóstico

É importante que o diagnóstico desta doença seja feito o mais precocemente possível, para assegurar melhor qualidade de vida para o paciente, além de assegurar evolução mais controlada da doença. Em países desenvolvidos, a maioria dos pacientes tem diagnóstico confirmado antes dos dois anos de idade, entretanto, no Brasil esta realidade é bem diferente, a maioria dos casos tem diagnóstico a partir dos 3 anos de idade (Ribeiro *et al.,* 2002).

Segundo Ribeiro *et al.,* (2009), os critérios diagnóstico da FC são: evidência laboratorial de disfunção da CFTR, pela presença de concentrações elevadas de cloro (≥ 60 mEq/L) no suor em duas análises independentes, ou identificação

genética de mutações de FC, associada(s) a uma ou mais manifestações fenotípicas (clínicas).

2.3 Sintomas gastrointestinais

As manifestações gastrintestinais são, em sua maioria, secundárias à insuficiência pancreática (IP). O estado funcional do pâncreas é um fator preditivo de resultados em longo prazo (Jelalian *et al.,* 1998). A insuficiência pancreática acomete 85 a 90% dos pacientes com FC (Couper *et al.,* 1992).

A obstrução dos canalículos pancreáticos por tampões mucosos impedem a liberação das enzimas para o duodeno acarretando uma das primeiras manifestações: a má-absorção de nutrientes (Fiates *et al.,* 2001). As proteínas requeridas para o crescimento e reparo de tecidos do corpo não são totalmente utilizadas. A gordura, o nutriente mais energético não é absorvido e as deficiências de vitaminas lipossolúveis podem ocorrer (Kalivianakis, 1999).

Há também diarréia crônica, com fezes volumosas, gordurosas, pálidas, de odor característico e, finalmente, desnutrição energético protéica, acentuada por outros fatores inerentes à FC (Wood, *et al.,* 2005).

Uma vez feito o diagnóstico de IP, inicia-se o uso de enzimas, vitaminas e manejo nutricional (Ribeiro *et al.,* 2002).

A primeira manifestação da IP na FC é o íleo meconial (IM) - obstrução do íleo terminal por um mecônio espesso, que aparece em 15%-20% dos neonatos. Porém, a maioria dos diagnósticos de IM (90%) é relativa à FC (Ribeiro *et al.,* 2002).

A prevalência de IM entre pacientes com FC era de 17% nos Estados Unidos em 1995 (Cystic Fibrosis Foundation, 1996). Em outros estudos realizados no Brasil (Alvarez *et al.,* 2004; Camargos *et al.,* 2000), a incidência de IM foi respectivamente de 5,8 e 1,9%. Uma das hipóteses para a menor incidência de IM

no Brasil era a de que os pacientes fibrocísticos morriam no primeiro ano de vida, antes de fazer o diagnóstico.

Com o avanço das técnicas de cirurgia e melhores cuidados de pós operatório neonatal e nutrição, a sobrevida e status nutricional de pacientes com FC nascidos com IM parece ser similar a pacientes sem IM, como reportado em alguns estudos (Kerem *et al.,* 1989; Rescorla *et al.,* 1989).

A maioria dos pacientes com FC que apresentam IM são diagnosticados e tratados para FC no período neonatal. Em contraste, pacientes sem IM são usualmente diagnosticados em idades tardias, dependendo dos seus sintomas e severidade da doença. A baixa idade de diagnóstico pode ser vantajosa para pacientes fibrocísticos porque isso oferece oportunidades de tratamento precoce que pode contribuir para a diminuição de défcits nutricionais (Kerem *et al.,* 1989).

Doença hepática é a terceira causa mais comum de morte em FC e muitos dos pacientes fibrocísticos desenvolvem algum nível de desordem hepática, que pode ser elevação de transaminases, esteatose hepática, doença no trato biliar, entre outras. A esteatose hepática é a mais comum (20 a 60%) seguida da colelitíase (15%). Um pequeno número de pacientes desenvolve cirrose, fibrose portal e hipertensão portal. O IM na infância e a IP são fatores que predispõem o indivíduo à doença hepática (Colombo *et al.,* 2006; Kremer *et al.,* 2008).

A lesão hepática acarreta danos na síntese endógena de vitamina D e de seus metabólitos, podendo resultar em doença óssea e alterações no metabolismo do cálcio (Elkin *et al.,* 2001).

Uma das complicações mais significativas é a perda de massa óssea, aumentando o risco de fraturas, tanto de vértebras como de colo de fêmur. Entre os fatores relacionados à diminuição de massa óssea, estão o baixo índice de massa corporal, a menor prática de atividade física, o uso de glicocorticóides devido à lesão pulmonar, uma menor formação da massa óssea na infância e

adolescência, a gravidade da doença, o hipogonadismo, o aumento de citocinas inflamatórias e distúrbios no metabolismo do cálcio (Allison, 1999).

2.4 Doença Pulmonar

A doença pulmonar é a causa primaria de morbidade e mortalidade de pacientes com FC. Ao nascer, os indivíduos com FC têm pulmões aparentemente normais, entretanto, em pouco tempo a combinação entre obstrução, infecção e inflamação começa afetar negativamente o crescimento, função pulmonar (Strausbaugh & Davis, 2007; Kremer *et al.,* 2008), e há aumento da morbidade e da mortalidade nos pacientes com FC. O acometimento pulmonar é o principal fator de piora no prognóstico da doença (Saiman, 2004).

O curso clínico é determinado por muco viscoso e *clearance* mucociliar diminuído, predispondo à sinusite, bronquite, pneumonia, bronquiectasias, fibrose e falência respiratória (Ribeiro *et al.,* 2002).

A manifestação mais comum é a tosse crônica persistente, que pode ocorrer desde as primeiras semanas de vida, perturbando o sono e a alimentação do lactente. Com a evolução da doença, ocorre uma diminuição da tolerância ao exercício. Alguns pacientes são oligossintomáticos por vários anos, o que favorece a progressão silenciosa para bronquiectasias (Ribeiro *et al.,* 2002).

A presença de secreções espessas e infectadas leva à obstrução das pequenas vias aéreas e desencadeamento de um processo inflamatório crônico. A inflamação presente, inclusive, em pulmões anatomicamente normais de recém nascidos, leva à formação de bronquiectasias e lesão pulmonar com progressão, em última instância, para insuficiência respiratória e morte (Magalhães *et al.,* 2004).

A doença pulmonar na FC caracteriza-se também pela colonização e infecção respiratória por bactérias que levam a dano tissular irreversível. A microbiota que afeta os pacientes com FC é diversa e complexa. Os

microorganismos, na maioria das vezes, aparecem nas vias aéreas na seguinte ordem: *Staphilococcus aureus*, *Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas aeruginosa* mucóide, *Pseudomonas cepacea* e membros do complexo *Burkholderia cepacia* (Dowsett, 2000; Raymond *et al.,* 2000).

As infecções por *H. infuenzae* e *S. aureus* predominam na infância, com uma prevalência de 19% e 42%, respectivamente (Saiman, 2004). A aquisição da *P. aeruginosa* ocorre numa fase mais tardia, atingindo uma prevalência de 80% entre adultos jovens. Porém, em alguns casos ela pode aparecer na infância e atingir uma prevalência de 29% (Cystic Fibrosis Foundation-Patient Registry, 2000).

A *Pseudomonas aeruginosa* (PA) é o patógeno crônico mais comum nas vias aéreas de FC, em qualquer idade. Até o final da adolescência 80% dos pacientes serão cronicamente infectados. A Infecção por PA afeta significativamente a longevidade de pacientes com FC (Kremer *et al., 2008*). No início, a infecção ocorre em períodos variados e é do tipo não-mucóide. Ao longo do tempo, a PA torna-se mucóide e pode levar à formação de biofilmes, com alta resistência à ação de antibióticos e às respostas do sistema imune inato (Costerton et. al., 1999).

O processo infeccioso, por sua vez, aumenta o fenômeno obstrutivo, resultando em um círculo vicioso, difícil de ser interrompido. Embora o processo obstrutivo seja o evento fisiopatológico inicial, a infecção crônica do trato respiratório se apresenta como o evento mais importante, contribuindo para a piora da função pulmonar e eventual óbito desses pacientes (Andrade et al, 2001).

2.5 Crescimento

O crescimento é um processo comum aos seres vivos, caracterizado pelo aumento linear das estruturas e tecidos que compõem o indivíduo. É resultante da interação de fatores genéticos, ambientais, constitucionais, emocionais e

nutricionais. Estes fatores de crescimento podem modificar o processo de crescimento de modo direto (desnutrição energético-protéica, agravos físicos e químicos, doenças) ou de modo indireto (privação psicossocial, o fraco vínculo mãe-filho, tabus alimentares, entre outros (Zeferino et. al., 2003).

A avaliação do crescimento é um importante instrumento para se conhecer a saúde, tanto individualmente, quanto de coletividades (Zeferino et. al., 2003).

Atualmente, se aceita amplamente que o crescimento é condicionado pela herança genética, transmitida pelos pais, não pelo grupo étnico, mas que é fortemente influenciado pelo ambiente, visto aqui, não apenas fisicamente, mas também socialmente, principalmente no que se refere às doenças e à nutrição. É a partir do reconhecimento da importante influência que as condições de vida exercem sobre o crescimento, que os organismos internacionais como a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1978) e nacionais como o Ministério da Saúde (MS) e a Sociedade Brasileira de Pediaria (SBP), preconizam o acompanhamento do crescimento como atividade de rotina na atenção à criança.

Os consensos norte americano e europeu de FC preconizam o monitoramento do crescimento, promovendo desta forma, aconselhamento antecipado e estratégias de intervenção quando os pacientes estão em risco de desnutrição ou são diagnosticados com deficiência nutricional (Sinaasappel et. al., 2002; Borowitz *et al.,* 2002), pois prevenção e intervenção precoce são bem sucedidas no combate à desnutrição.

2.6 Infecção: importância de seus efeitos sobre a nutrição e o crescimento Infantil.

As infecções têm um impacto negativo significativo sobre a nutrição e o crescimento das crianças (Stephenson, 1999). A incidência, prevalência, severidade e etiologia específica da infecção bem como a ingestão de nutrientes determinam a magnitude desses efeitos.

O impacto de longo prazo reflete os efeitos cumulativos das múltiplas infecções e a extensão do crescimento de recuperação. A diarréia tem sido consistentemente responsabilizada por efeitos de longo prazo sobre o crescimento (Briend, 1990) Do déficit total da população de referência do NCHS (National Center of Health Statistics), 6-24% para o peso e 10-20% para o comprimento foram atribuídos à diarréia. Por outro lado, um impacto de longo prazo de magnitude muito menor está associado às infecções respiratórias, geralmente atribuíveis a doenças graves associadas à febre e necessitando de internação em hospital.

As infecções afetam o crescimento pela diminuição da ingestão e absorção de nutrientes, aumentando as perdas urinárias de nitrogênio e vitamina A ou pelo aumento do gasto energético (Brown et. al, 1990)

2.7 Peso ao nascer e Idade gestacional

O peso ao nascer é considerado o melhor indicador do que acontece na vida intra-uterina (Dewey KG, 1998). Ele tem valor tanto diagnóstico como prognóstico. Recém-nascidos com peso ao nascer menor que 2500g são classificados como baixo peso ao nascer. No entanto estes recém- nascidos podem ter o peso adequado para a sua idade gestacional (AIG), ou seja, eles podem ser apenas prematuros, pois nasceram antes de 37 semanas de gestação. Podem também ter nascido a termo do ponto de vista gestacional mas o peso está abaixo do esperado ou seja, estas crianças tiveram um retardo no seu crescimento intra-uterino e são denominadas de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG). São os desnutridos intra-útero. Podem ainda ser prematuros e com peso pequeno para a idade gestacional. Há também crianças que são consideradas grandes para a sua idade gestacional (GIG) como os recém-nascidos filhos de mães diabéticas.

Os recém-nascidos são classificados de acordo com a idade gestacional e de acordo com o peso de nascimento.

Recém-nascidos com peso de nascimento menor que 2500g, independente do fator desencadeante, são crianças mais susceptíveis as mortes peri-natais e este peso é um dos principais indicadores de risco para o crescimento pós-natal (WHO, 1995).

Sabe-se que apesar de uma criança com peso de nascimento entre 1000 e 2500g ser considerada como de risco, se ela é prematura, mas o seu peso está adequado para a sua idade gestacional, ela tem um bom prognóstico e quase sempre chega ao peso normal para a idade ao final do primeiro ano de vida. No entanto, as crianças pequenas para a idade gestacional (PIG) que são pré-termo ou nascidas a termo, quase sempre continuam pequenas para a idade.

No primeiro ano de vida em todos os atendimentos pediátricos o peso, o comprimento e o perímetro cefálico deveriam ser verificados e colocados em gráficos desenhando-se as curvas de crescimento (WHO, 1995).

No Brasil, os gráficos mais usados são os do cartão da criança (MS) e da Caderneta Brasileira de Saúde da Criança e do Adolescente (SBP) cujo padrão de referência é o NCHS (2000).

2.8 O crescimento da criança alimentada ao seio

O aleitamento materno confere benefícios significativos às crianças, mães, famílias, e sociedade. Avaliar o crescimento da criança é importante para julgar o progresso global de lactentes no âmbito populacional e individual.

Tipicamente, lactentes alimentados ao seio crescem tão ou mais rapidamente do que lactentes alimentados com fórmulas durante os primeiros 2-3 meses. Depois, os lactentes alimentados ao seio crescem mais lentamente, o que resulta em uma diferença de peso de 600-650 g ao final de 12 meses. O crescimento estatural e o ponderal não são sensíveis à duração da alimentação exclusiva ou predominantemente ao seio entre 4 a 6 meses (Cohen *et al.,* 1994). A maioria dos estudos disponíveis mostra que o crescimento de lactentes

alimentados ao seio emparelha com o referencial aos 24 meses (Dewey KG, 1998).

2.9 Alvo parental

A altura é um traço hereditário e uma característica de crescimento que é profundamente afetada pela nutrição e da doença. É importante que se avalie a contribuição genética na evolução estatural quando avalia-se a influência da nutrição e da doença na altura alcançada, especialmente em crianças com doenças crônicas, como a FC. De acordo com a Cystic Fibrosis Foundation, (2004) em seu relatório anual de registros dos pacientes, 15% das crianças tinham altura abaixo do percentil 5. Uma possibilidade é que a prevalência de baixa estatura em crianças com FC pode estar superestimada, porque os pais de pacientes com FC pode ser mais baixos do que os adultos normais, como relatado por um estudo Italiano (Arrigo *et al.,* 2005). Alternativamente, a prevalência de baixa estatura seria subestimada se os pais têm estatura normal/alta, como revelada em uma análise utilizando dados de um único centro (Lay *et al.,* 1998).

O alvo parental é comumente estimado a partir de estatura dos pais. O consenso em nutrição para pacientes pediátricos com FC - CFF 2002 (Borowitz *et al.,* 2002) recomenda um método simples para estimar o potencial genético, ou seja, o cálculo da faixa de altura alvo com base em alturas dos pais, para crianças com FC (Falkner & Tanner, 2006). O conceito deste método é que a altura adulta de uma criança saudável e bem nutrida reflita seu potencial genético. O método preconizado pela CFF para cálculo da altura alvo é intuitivo para interpretar e conveniente de usar, mas não foi validado na população com FC. Aplicações clínicas também revelam um uso limitado porque a faixa de altura alvo é muito grande. Isto significa que mesmo se a altura de uma criança é substancialmente inferior à altura alvo, ela provavelmente permaneceria acima do limite inferior do intervalo e, portanto, ser considerado como satisfazendo seu potencial genético.

Zhang, *et al.,* (2011) então utilizou o método de Himes (Himes, 1985). O intuito deste método é eliminar a influência da alta e baixa estatura dos pais

sobre a estatura da criança, gerando um "ajuste de altura", representando a altura da criança como se seus pais tivessem estatura média. Neste estudo, a média do percentil da altura das crianças com FC (p33) foi menor do que os seus pais (mães p53, pais p57), e 80% das crianças ficaram abaixo da média de sua altura de seus pais. O percentil da altura em crianças com pais baixos foi significativamente maior do que o percentil de altura não ajustada (p27 x p8), enquanto o oposto foi encontrado em crianças com pais altos (p18 ajustada *versus* p49 não ajustada). Conseqüentemente, a prevalência de baixa estatura diminuiu de 52% para 22% em crianças com pais baixos e aumentou de 8% para 34% em crianças com pais altos, após o ajuste de altura. Em crianças com pais baixos, o método recomendado pela CFF subestimou a prevalência de baixa estatura (9%) em comparação com o método de Himes (22%).

2.10 Crescimento e FC

Um número de estudos tem ilustrado freqüentes variações no crescimento em crianças com FC (Sproul e Huang, 1964; Greco *et al.,* 1993). Greco *et al.,* observaram picos e atrasos em velocidades de altura e peso de crianças com FC e notaram que 82 % estavam relacionados à eventos clínicos adversos (complicações principalmente respiratórias e gastrintestinais). Examinando os padrões de crescimento de 50 pacientes, Sproul e Huang encontraram episódios de falha de crescimento de crianças menores que 9 anos e 60% dos episódios dentre os pacientes mais velhos foram associados com o doenças pulmonares. Outros investigadores relataram a influência negativa do agravamento da doença pulmonar e da colonização das vias aeríferas com *Pseudomonas aeruginosa* no crescimento e no início da puberdade em crianças com FC (Sproul e Huang, 1964; Byard PJ,1994).

Em relação ao IM, Lai *et al.,* (2000) estudou o crescimento de 32 pacientes com IM e 50 sem IM que eram diagnosticados através da triagem neonatal antes de 12 semanas de vida. Os autores demonstraram a associação entre o retardo de crescimento e o tratamento cirúrgico por IM e discutiram que provavelmente, o

tratamento pós-operatório de IM tratado cirurgicamente possa comprometer o gerenciamento de nutrição adequada durante o período neonatal quando o ganho de peso máximo tem que ser atingido.

As diferenças observadas no crescimento entre esse e outros estudos foram dramáticas. Essas descobertas diferem de estudos anteriores, nos quais reportavam crescimento similar entre pacientes FC com e sem IM (Kerem *et al.,* 1989; Hudson L, 1993).

O peso de nascimento é relacionado com o crescimento na infância (Lai *et al.,* 1999. O baixo peso ao nascimento dos neonatos com FC comparados não afetados (250 g menos em média) foram relatados na década de em 1950 (Boyer, 1955; Hsia, 1959). À exceção daqueles com IM, a maioria dos infantes com FC eram assintomáticos no nascimento e isto levantou a possibilidade das influências do pré-natal e genéticas sobre o crescimento deficiente (Hsia, 1959). O declínio do crescimento é uma das características observadas nos pacientes com FC após o período neonatal, e o deficiente ganho de peso e do crescimento do nascimento até a época do diagnóstico (Lai et al, 1998). Lai *et al.,* encontraram que aproximadamente 40% dos infantes estavam abaixo do percentil para o peso e o comprimento na data do diagnóstico. Eles observaram melhor crescimento após a infância, associada possivelmente com a gerência agressiva depois do diagnóstico, e uma proporção menor de seus pacientes (20-25%) tiveram o peso e o comprimento abaixo do percentil 5th aos 2 anos de idade. Outros autores igualmente relataram o aumento da velocidade de crescimento da após o diagnóstico (Sproul e Huang, 1964; Morison *et al.,* 1997).

Apesar do aumento da velocidade de crescimento observado após o diagnóstico, devido a uma melhor administração do suporte nutricional, déficits no comprimento/altura e de peso continuaram a ser observados até a idade adulta (Morison *et al.,* 1997). Das 13.116 crianças com FC nos EUA estudados por Lai *et al.,* ao redor de um terço estavam abaixo do percentil 10th e menos de 25% estavam acima do percentil 50th para a altura e peso. Em um estudo, as médias

de alturas e pesos de 50 pacientes com FC não excedeu o percentil 10th normal em nenhuma idade. Embora seus pesos e alturas estivessem em baixos percentis, 89% destas crianças tiveram um padrão normal de crescimento até 9 anos de idade. O projeto de Wisconsin encontrou o melhor crescimento nos pacientes diagnosticados precocemente comparada ao grupo controle que foram diagnosticados por presença de antecedentes familiares positivos ou por características clínicas dos FC (média de idade ao diagnóstico 13 contra 100 semanas (Farrell, *et al.,* 2001).

Em um estudo transversal de 3056 pacientes com FC no Reino Unido, Morison et al. construíram percentis de referência para o peso, altura e o índice de massa corporal (IMC) para meninos e meninas. Eles observaram que o peso era aproximadamente 0.5 desvios padrão abaixo da população entre 1 a 10 anos de idade e afastaram-se mais depois disso. O IMC declinou nos meninos após 10 anos de idade e nas meninas após os 5 anos.

O prejuízo do crescimento nos pacientes com FC é reconhecido para ser mais grave durante a adolescência do que na infância. São associados com atraso na maturação esquelética, início da puberdade, e do pico puberal de crescimento (Morison *et al.,* 1997).

OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a evolução pôndero estatual em pacientes com FC atendidos no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP-SP.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o estado nutricional ao nascimento, na primeira consulta, ao diagnóstico e evolutivo por meio de indicadores antropométricos: altura/Idade e IMC/idade.
- Avaliar o estado nutricional atual por meio de indicadores antropométricos: altura/idade e IMC/idade;
- Relacionar a evolução pôndero-estatural com:
  - Ocorrência de colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*;
  - Acometimento por doenças hepáticas e doenças pancreáticas;
  - Acometimento por insuficiência pancreática;
  - A função pulmonar;
  - Tempo de gestação;
  - Peso ao nascimento;
  - Íleo Meconial;
  - Tempo de aleitamento materno exclusivo;
  - Número de Internações;
  - Tempo entre primeira consulta e o diagnóstico;
  - Tempo entre nascimento e o diagnóstico;
  - Início de manifestações gastrointestinais;
  - Início de manifestações respiratórias;
  - Estudo genético;
- Avaliar o canal de crescimento familiar;

CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Realizou-se um estudo retrospectivo, de corte transversal, com pacientes com FC menores de 10 anos, do Centro de Referência em FC do Hospital de Clínicas da Unicamp.

O critério de diagnóstico de FC foi firmado por pelo menos dois exames de cloro no suor alterado (Cl no suor ≥ 60 mEq/L) e/ou estudo genético com a confirmação de duas mutações conhecidas da FC.

4.2 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

As medidas antropométricas peso e altura foram coletadas nos prontuários médicos nos seguintes momentos: ao nascimento, na primeira consulta no serviço, ao diagnóstico e assim anualmente no mês de aniversário do paciente.

A tomada das medidas antropométricas para a avaliação atual foi realizada em dias de consulta habitual no período de setembro de 2009 a março de 2010. Neste momento, também foram coletadas a estatura dos pais.

A pesagem dos pacientes foi feita em balança eletrônica digital (marca Filizola®), com capacidade para 150 kg e precisão de 100 g, com o paciente descalço e utilizando roupas leves, com aproximação de 0,1 kg. A estatura foi obtida em estadiômetro de madeira, o qual possuía régua graduada em centímetros (aproximação de 0,1 cm). A técnica adotada para a coleta das medidas baseou-se nas recomendações propostas pelo Anthropometric Standardization Reference Manual (Lohman *et al.,* 1998).

Para as crianças menores de 24 meses, utilizou-se a medida de comprimento com antropômetro infantil horizontal. A criança foi deitada, com as pernas relaxadas e a cabeça apoiada no dispositivo fixo da peça. A peça móvel foi deslocada até tocar os pés da criança, que deveriam estar alinhados, permitindo a leitura do valor do comprimento na fita métrica.

Para todos os indivíduos foram calculados os escores Z para os índices antropométricos estatura/idade (E/I) e IMC/ idade (IMC/I). Os cálculos dos escores Z foram realizados pelos programas WHOAntro (WHOAntro, 2006), para menores de 5 anos e WHOAntroPLUS (WHOAntroPLUS, 2007), para maiores ou igual a 5 anos.

A classificação do estado nutricional de acordo com os índices antropométricos, citados acima, foi realizada com base na classificação adotada pela World Health Organization (WHO, 2006 e 2007).

Quadro 1. Pontos de corte, em escore-Z, para o índice estatura/idade, para crianças menores 5 anos, de acordo com a World Health Organization, 2006 e para crianças maiores de 5 anos, de acordo com a World Health Organization, 2007.

Escore-Z	Diagnóstico Nutricional
< -3	Muito baixa estatura para a idade
≥ -3 e < -2	Baixa estatura para a idade
≥ -2 e < -1	Estatura adequada para a idade
≥ -1 e ≤ +1	Estatura adequada para a idade
> +1 e ≤ +2	Estatura adequada para a idade
> +2 e ≤ +3	Estatura adequada para a idade
> +3	Estatura adequada para a idade

World Health Organization, 2006 e 2007.

Quadro 2. Pontos de corte, em escore-Z, para o índice IMC/idade para crianças menores 5 anos, de acordo com a World Health Organization, 2006 e para crianças maiores de 5 anos, de acordo com a World Health Organization, 2007.

Escore-Z	Diagnóstico Nutricional
< -3	Magreza acentuada
≥ -3 e < -2	Magreza
≥ -2 e < -1	Eutrofia
≥ -1 e ≤ +1	Eutrofia
> +1 e ≤ +2	Risco de sobrepeso
> +2 e ≤ +3	Sobrepeso
> +3	Obesidade grave

World Health Organization, 2006 e 2007.

Para a aferição da estatura dos pais, utilizou-se um estadiômetro de madeira com precisão de 0,1cm, fixado em uma superfície plana e vertical, de 200 cm de extensão. A estatura dos pais foi transformada em desvio padrão da média (escore Z) por meio do programa SISCRES (Sistema de Análise do Crescimento), Versão Windows, 2002 (Morcillo e Lemos-Marini, 2002).

O peso ao nascer foi classificado de acordo com a WHO, 1995.

4.3 ESTUDO GENÉTICO

Foram pesquisadas as seguintes mutações: ΔF508, G542X, N1303K, G551D, R553X, R1162X. No estudo, elas foram categorizadas em: 2 alelos conhecidos,1 alelo conhecido ou nenhum alelo conhecido.

As variáveis clínicas aleitamento materno exclusivo, início de manifestações gastrointestinais e de manifestações respiratórias, número de internações por ano, íleo meconial, pancreatopatia, hepatopatia e insuficiência pancreática foram coletadas nos prontuários médicos dos pacientes.

As demais variáveis foram coletadas nos prontuários médicos nos seguintes momentos: ao nascimento, na primeira consulta no serviço, ao diagnóstico, e assim anualmente no mês de aniversário do paciente, respeitando o tempo máximo de dois meses antes ou dois meses depois da coleta das medidas antropométricas. A seguir:

4.4 TESTE DE FUNÇÃO PULMONAR (TFP)

A função pulmonar foi avaliada por espirometria em crianças com idade superior a 7 anos. Utilizou-se espirômetro (modelo CPFS/D da *MedGraphics*) e o *software* de espirometria *BREEZE PF* versão 3.8 B para *Windows* 95/98/NT.

Durante o teste, foram avaliados os seguintes parâmetros: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo da (VEF1), Índice de Tiffenau (TIFF) e fluxo expiratório forçado entre 25%-75% da CVF (FEF25-75%). Os resultados obedeceram às recomendações da European Respiratory Society (ERS) e American Thoracic Society (ATS).

4.5 BALANÇO DE GORDURA NAS FEZES

Foi realizado pelo método de *Van der Kamer* é considerado anormal quando o paciente apresentou gordura nas fezes com teste de sobrecarga acima de 2g/dia até 12 anos ou 5g/dia se maior que 12 anos.

4.6 AVALIAÇAO MICROBIOLÓGICA

Cultura Rotina Diagnóstico no Escarro

Os pacientes foram classificados do ponto de vista microbiológico quanto à colonização e infecção por *Pseudomonas aeruginosa (PA)* (Boucher RC, 2004).

A coleta do escarro foi realizada no serviço de fisioterapia do Ambulatório de Pediatria do HC da UNICAMP. As amostras de escarro foram obtidas após a higienização da boca e coletadas em frasco seco, estéril e com tampa de rosca. Após a coleta, as amostras foram refrigeradas até o seu processamento no Laboratório de Microbiologia do Departamento de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas, UNICAMP.

4.7 ALVO PARENTAL

Outro aspecto importante na avaliação clínica do paciente é a determinação do alvo parental (Tanner JM, 1986). Este conceito é muito relevante, pois relativiza a altura da criança à altura dos pais. Deve-se medir a altura do pai e da mãe, porque esses dados, quando obtidos por informação da mãe ou do pai, freqüentemente são errados. Estabelece-se o alvo parental acrescentando-se 13

cm na altura da mãe, se o paciente avaliado for menino, ou subtraindo-se 13 cm da altura do pai, se for menina. Após essa transformação, calcula-se a média da altura dos dois e registra-se no gráfico. Se o paciente for menino, acrescenta-se 10 cm acima e 10 cm abaixo, determinando assim o intervalo da altura em que 95% dos filhos desse casal devem atingir na idade adulta. Se for menina, soma-se e se subtrai 9,0 cm, para se estabelecer essa margem. O valor de 13 cm é proposto por ser a diferença das alturas médias, na adultícia, entre o homem e a mulher.

$$\text{Meninas: } \frac{\text{Altura da mãe} + (\text{altura do pai} - 13\text{ cm})}{2} \pm 9$$

$$\text{Meninos: } \frac{\text{Altura do pai} + (\text{altura da mãe} + 13\text{ cm})}{2} \pm 10$$

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística foi utilizado o seguinte programa computacional: The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.1.3. SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC, USA.

Para analisar a relação entre a evolução pôndero-estatural com as intercorrências típicas da FC utilizou-se a análise das equações lineares generalizadas (Generalized Estimating Equations ou GEE) (Liang e Zeger, 1986), através dos modelos lineares generalizados, devido às medidas serem obtidas no mesmo paciente em vários momentos. As variáveis foram transformadas em postos (ranks) para as análises devido à ausência de distribuição normal. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi $p < 0.05$.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP n° do parecer (539/2008). e obedeceu às recomendações para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos, propostas pela Resolução no 196 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde. Os responsáveis assinaram o termo de compromisso livre e esclarecido antes do início da pesquisa (Apêndice 1).

RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇAO DOS PACIENTES

Foram avaliados 52 pacientes com FC, 27/52 (51,92%) femininos, 49/52 (94,75%) caucasóides e 3 (5,15%) negróides, com média de idade de 6 anos e 9 meses.

Na descrição alélica do gene *CFTR*, 26/52 (50%) apresentaram 2 alelos conhecidos, 21/52 (40,38%) 1 alelo conhecido e 5/52 (9,61%) nenhum alelo conhecido. Na população analisada encontramos as mutações na freqüência: 17 pacientes (ΔF508/ΔF508), 5 (ΔF508/G542X), 1 (ΔF508/N1303K), 2 (ΔF508/R1162X), 1 (ΔF508/R553X), 19 (ΔF508/-), 1 (G542X/-), 1 (R1162X/-) e 5 pacientes (-/-).

A mediana do tempo entre o nascimento e o diagnóstico foi 22 meses. O início referido das manifestações gastrointestinais aconteceram com mediana de 8 meses. O início referido das manifestações respiratórias ocorreu em média aos 35 meses, com mediana aos 14 meses. A mediana do tempo entre a primeira consulta no serviço e o diagnóstico foi de 2,4 meses.

Dos pacientes pesquisados, 18,56% nasceram pré-termo e 23,47% nasceram com peso < 2,5 Kg. A média do peso ao nascimento foi de 2,930 Kg, a média de comprimento foi de 47,46 cm e a média do tempo de amamentação exclusiva foi 3,28 meses.

O íleo meconial estava presente em 23% dos pacientes, 40% dos pacientes apresentaram alterações hepáticas e 90,82% insuficiência pancreática. Os pacientes tiveram em média 1,54 internações e mediana de 1 internação no decorrer do período compreendido no estudo.

Em relação à infecção/colonização pulmonar, 64,29% dos pacientes estavam cronicamente colonizados por *P. aeruginosa*.

As mães dos pacientes apresentaram estatura média de 1,67 cm e os pais apresentaram estatura média de 1,73 cm. O escore Z de alvo parental alcançado pelos pacientes foi média de -0,93.

Ao nascimento, observou-se 25% dos pacientes com escore Z < -2 segundo índice estatura/idade e 21% segundo o índice IMC/idade.

Na primeira consulta no serviço, observou-se 38% dos pacientes com escore Z < -2 segundo índice estatura/idade l. Segundo IMC/idade, 40,38% apresentavam escore Z < -2.

Ao diagnóstico, observou-se 32% dos pacientes com escore Z < -2 segundo estatura/idade *versus* 7,69% na antropometria atual *e* segundo IMC/idade, 21% dos pacientes apresentavam escore Z < -2 ao diagnóstico *versus* 7,69%.

5.2 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL ATUAL

5.2.1 Avaliação nutricional segundo o índice Estatura/Idade – Sexo Masculino.

Figura 1. Evolução pondero-estatural dos pacientes com FC, do sexo masculino, menores de 10 anos, segundo o índice Estatura/Idade.

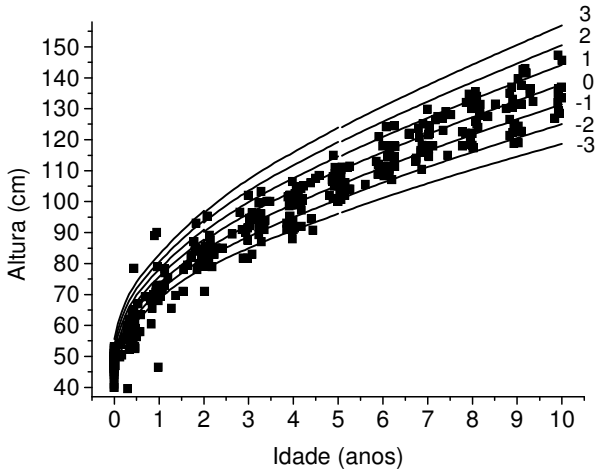

Tabela 1. Avaliação dos pacientes com FC, do sexo masculino, menores de 10 anos anos, segundo índice Estatura/Idade.

Escore Z Altura/idade	n	%
< Escore Z -3	1	3,70
≥ Escore Z -3 e < escore Z -2	1	3,70
≥ Escore Z -2 e < escore Z -1	9	33,33
≥ Escore Z -1 e ≤ escore Z +1	12	44,44
> Escore Z +1 e ≤ escore Z +2	4	14,81
> Escore Z +2 e ≤ escore Z +3	0	0
> Escore Z +3	0	0

n= número de pacientes; %= porcentagem; IMC= índice de massa corporal.

5.2.2 Avaliação nutricional segundo o índice Estatura/dade – Sexo Feminino.

Figura 2. Evolução pondero-estatural dos pacientes com FC, do sexo feminino, menores de 10 anos, segundo o índice Estatura/Idade.

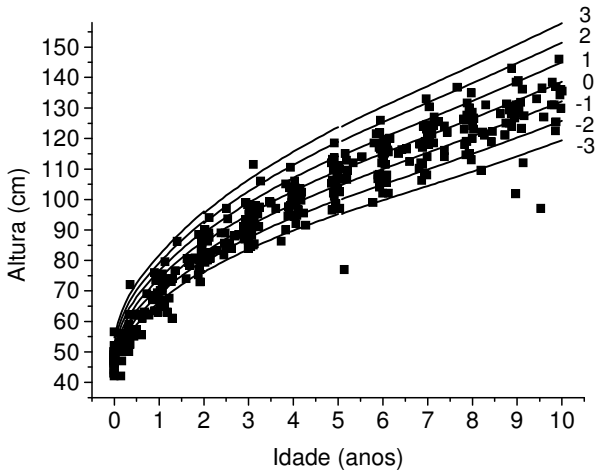

Tabela 2. Avaliação dos pacientes com FC, do sexo feminino, menores de 10 anos, segundo índice Estatura/Idade.

Escore Z Altura/idade	n	%
< Escore Z -3	1	4
≥ Escore Z -3 e < escore Z -2	1	4
≥ Escore Z -2 e < escore Z -1	7	28
≥ Escore Z -1 e ≤ escore Z +1	14	56
> Escore Z +1 e ≤ escore Z +2	1	4
> Escore Z +2 e ≤ escore Z +3	1	4
> Escore Z +3	0	0

n= número de pacientes; %= porcentagem; IMC= índice de massa corporal.

*

5.2.3 Avaliação nutricional segundo o índice IMC/Idade – Sexo Masculino.

Figura 3. Evolução pondero-estatural dos pacientes com FC, do sexo masculino, menores de 10 anos, segundo o índice IMC/Idade.

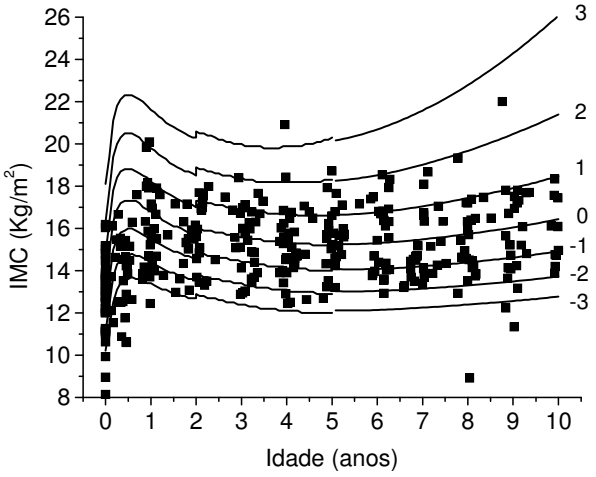

Tabela 3. Avaliação dos pacientes fibrocísticos do sexo masculino, menores de 10 anos, segundo índice IMC/Idade.

Escore Z IMC/idade	n	%
< Escore Z -3	0	0
≥ Escore Z -3 e < escore Z -2	2	7,41
≥ Escore Z -2 e < escore Z -1	6	22,22
≥ Escore Z -1 e ≤ escore Z +1	14	51,85
> Escore Z +1 e ≤ escore Z +2	5	18,52
> Escore Z +2 e ≤ escore Z +3	0	0
> Escore Z +3	0	0

n= número de pacientes; %= porcentagem; IMC= índice de massa corporal.

5.2.4 Avaliação nutricional segundo o índice IMC/Idade – Sexo Feminino.

Figura 4. Evolução pondero-estatural dos pacientes com FC, do sexo feminino, menores de 10 anos, segundo o índice IMC/Idade.

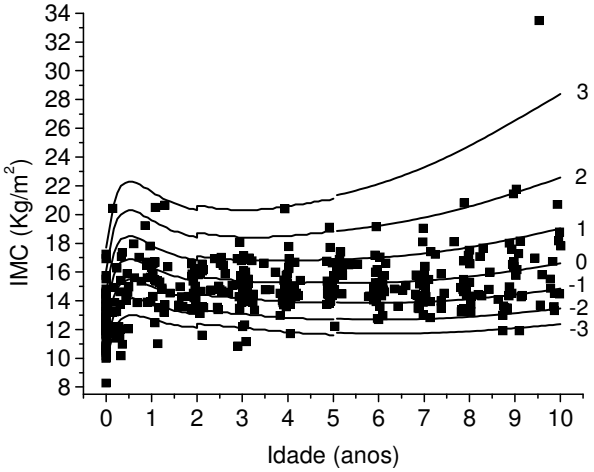

Tabela 4. Avaliação dos pacientes com FC, do sexo feminino, menores de 10 anos, segundo índice IMC/Idade.

Escore Z IMC/idade	n	%
< Escore Z -3	2	8
≥ Escore Z -3 e < escore Z -2	0	0
≥ Escore Z -2 e < escore Z -1	6	24
≥ Escore Z -1 e ≤ escore Z +1	16	64
> Escore Z +1 e ≤ escore Z +2	0	0
> Escore Z +2 e ≤ escore Z +3	1	4
> Escore Z +3	0	0

n= número de pacientes; %= porcentagem; IMC= índice de massa corporal.

5.3 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA FC SOBRE A EVOLUÇÃO PÔNDERO-ESTATURAL

A tabela 5 apresenta os resultados para a estimativa obtida através do GEE para o índice E/I. As variáveis, número de internações, tempo entre primeira consulta ao diagnóstico, tempo entre nascimento e o diagnóstico e início de manifestações respiratórias, apresentaram associação estatisticamente significativa com melhor relação E/I:

- Número de internações: quanto menor o número de internações, melhor a relação E/I.
- Tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico: quanto maior foi o tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico, melhor a relação E/I.
- Tempo entre nascimento e o diagnóstico: quanto maior o tempo entre o nascimento e o diagnóstico, melhor a relação E/I.
- Início de manifestações respiratórias: quanto mais tardio foi o início das manifestações respiratórias, melhor a relação E/I.

Tabela 5. Análises através de modelos lineares generalizados com GEE para o índice Estatura/Idade.

Variáveis	Erro padrão	IC -95%		P
Pseudomonas aeruginosa				
Não	0,1230	-0,0379	0,4442	0,0986
Sim	0,0000	0,0000	0,0000	-
Insuficiência Pancreática				
Não	0,1369	-0,0993	-0,4374	0,6018
Sim	0,0000	0,0000	0,0000	-

Hepatopatia				
Não	-0,1233	-0,1756	-0,3075	0,5926
Sim	0,0000	0,0000	0,0000	-
Pancreatopatia				
Não	0,0848	-0,2106	0,1220	-0,6018
Sim	0,0000	0,0000	0,0000	-
CVF	0,0031	-0,0069	0,0053	0,7878
VEF 1 (%)	0,0038	-0,0088	0,0063	0,7485
CVF/VEF1 (%)	-0,0065	-0,0165	0,0035	-0,2039
FEF 25-75 (%)	-0,0002	-0,0040	-0,0037	0,9377
Tempo de gestação				
Termo	0,1279	-0,0733	-0,4280	0,1656
Pré-termo	0,0000	0,0000	0,0000	-
Peso ao nascimento				
≥ 2,5 Kg	1,0536	1,3609	2,7693	0,5039
< 2,5 Kg	0,0000	0,0000	0,0000	-
Íleo Meconial				
Sim	0,1215	-0,3293	0,1468	0,4524
Não	0,0000	0,0000	0,0000	-
Tempo de aleitamento materno exclusivo	0,0167	-0,0048	0,0605	0,0944
Número de Internações	0,0220	-0,1444	-0,0581	<.0001
Tempo entre primeira consulta e o diagnóstico	0,0014	0,0013	0,0068	0,0042
Tempo entre nascimento e o diagnóstico	0,0010	0,0023	0,0061	<.0001
Alelos conhecidos				
1 alelo conhecido	0.1309	-0,2795	0,2336	0,8607
2 alelos conhecidos	0,1459	-0,3298	0,2421	0,7638
Nenhum conhecido	0,0000	0,0000	0,0000	-

Início de manifestações gastrointestinais	0,0013	-0,0007	0,0044	0,1612
Início de manifestações respiratórias	0,0015	0,0009	0,0066	0,0100

CVF= capacidade vital forçada; VEF1= volume expiratório forçado no 1 segundo; FEF= fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF; RR bruto= risco relativo bruto; IC= intervalo de confiança; Z= escore Z;

A tabela 6 apresenta os resultados para a estimativa obtida através do GEE para o índice IMC/I. As variáveis CVF(%), VEF1(%), FEF25/75(%), tempo de gestação, peso ao nascimento e início de manifestações respiratórias apresentaram associação estatisticamente significativa com o Índice IMC/I:

- CVF(%): quanto maior os valores de CVC, melhor o índice IMC/I.
- VEF1(%): quanto maior os valores de VEF, melhor o índice IMC/I.
- FEF25/75%: quanto maior os valores de FEF25/75%, melhor o índice IMC/I.
- Tempo de gestação: quanto maior o tempo de gestação, melhor o índice IMC/I.
- Peso ao nascimento: quanto maior o peso ao nascimento, melhor o índice IMC/I.
- Início de manifestações respiratórias: quanto mais tardio foi o início de manifestações respiratórias, melhor o índice IMC/I.

Tabela 6. Análises através de modelos lineares generalizados com GEE (Generalized Estimating Equations) para o índice IMC/Idade.

Variáveis	Erro padrão	IC 95%		P
Pseudomonas Aeruginosa				
Não	0,0822	-0,1820	0,1402	0,7991
Sim	0,0000	0,0000	0,0000	-
Insuficiência Pancreática				
Não	0,0996	-0,2513	0,1390	0,5728
Sim	0,0000	0,0000	0,0000	-
Hepatopatia				
Não	-0,0710	-0,0912	-0,2497	0,4361
Sim	0,0000	0,0000	0,0000	-
Pancreatopatia				
Não	0,0642	-0,0192	0,2326	0,0967
Sim	0,0000	0,0000	0,0000	-
CVF	0,0025	0,0030	0,0129	0,0015
VEF 1 (%)	0,0027	0,0038	0,0145	0,0008
CVF/VEF1 (%)	0,0047	-0,0102	0,0081	0,8244
FEF 25-75 (%)	0,0015	0,0011	0,0071	0,0076
Tempo de gestação				
Termo	0,1232	0,1362	0,6193	0,0022
Pré-termo	0,0000	0,0000	0,0000	-
Peso ao nascimento				
≥2,5 Kg	0,1145	0,2545	0,7034	<.0001
<2,5 Kg	0,0000	0,0000	0,0000	-
Íleo Meconial				
Sim	0,1105	-0,3347	0,0984	0,2851
Não	0,0000	0,0000	0,0000	-

Tempo de aleitamento materno exclusivo	0,0155	-0,0137	0,0472	0,2812
Número de Internações	0,0274	-0,0757	0,0317	0,4216
Tempo entre primeira consulta e o diagnóstico	0,0018	-0,0016	0,0054	0,2937
Tempo entre nascimento e o diagnóstico	0,0010	-0,0001	0,0039	0,0650
Alelos conhecidos				
1 alelo conhecido	0.1454	-0,2237	0,3546	0,6572
2 alelos conhecidos	0,1532	-0,2541	0,3464	0,7632
Nenhum conhecido	0,0000	0,0000	0,0000	-
Inicio manifestações gastrointestinais	0,0009	0,0000	0,0034	0,0541
Início manifestações respiratórias	0,0010	0,0005	0,0043	0,0144

CVF(%)= capacidade vital forçada; VEF1 (%) = volume expiratório forçado no 1 segundo; FEF 25-75(%)= fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF; RR bruto= risco relativo bruto; IC= intervalo de confiança; Z= escore Z;

DISCUSSÃO

As alterações pôndero-estaturais têm sido reconhecidas como um dos fatores de prognóstico de gravidade e menor sobrevida dos pacientes com FC.

Uma das principais manifestações clínicas da FC é a IP que tem sido associada a mutações graves, The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium (1993). Os portadores da mutação ΔF508, geralmente apresentam insuficiência pancreática, elevadas concentrações de cloro no suor, mas as manifestações pulmonares são variáveis (Farrell *et al.,* 1997). A ΔF508 é a mais freqüente mutação, presente em aproximadamente 67% dos pacientes fibrocísticos. Outras mutações são preditivas do aparecimento de insuficiência pancreática, como as mutações G542X, R553X e N1303K. Os portadores de R117H/ΔF508 parece não serem acometidos por insuficiência pancreática (Farrell *et al.,* 1997).

No presente estudo, 90,82% dos pacientes apresentavam IP e utilizavam enzimas pancreáticas. Pacientes com IP apresentam baixos níveis de circulação de micronutrientes, vitaminas lipossolúveis e lipoproteínas, que têm sido relacionadas à alta morbidade e de mortalidade secundária à maior risco de complicações cardiovasculares e desnutrição (Montalto *et al.,* 1994).

A idade no momento do diagnóstico é um importante fator no estado nutricional dos pacientes com FC e insuficiência pancreática associada. Pacientes diagnosticados precocemente encontram-se mais próximos da normalidade não só no momento do diagnóstico, mas também durante os 10 anos seguintes (Farrell *et al.,* 1997).

No presente estudo a mediana do tempo entre o nascimento e o diagnóstico foi 22 meses e a mediana do tempo entre a primeira consulta e o diagnóstico foi de 2,4 meses. Dados norte americanos e europeus relatam a mediana de idade no diagnóstico de 6 meses e 5 meses, respectivamente (CFF Patient Registry Annual Data Report, (2008); UK CF Registry Annual Data Report, 2008). O diagnóstico precoce permite o acompanhamento da curva de

crescimento e a presença de colonização de vias aeríferas superiores por patógenos, que têm relação íntima com pior prognóstico da doença (Robinson P, 2001). O diagnóstico tardio na população de países desenvolvidos ocorre em pacientes com expressão genotípica distinta, com doença pulmonar mais leve e ausência de sintomas digestivos (Alvarez *et al.,* 2004). No Brasil, além destes fatos, parece contribuir para o atraso no diagnóstico, a demora do encaminhamento a um centro de referência devido ao não reconhecimento da doença. Na população do estudo, quanto maior o tempo entre o nascimento e diagnóstico e também primeira consulta e diagnóstico melhor a relação E/I. Encontrou-se também associação positiva entre o início das manifestações respiratórias. Quanto mais tardio o início das manifestações respiratórias, melhor a relação E/I. Estes resultados provavelmente são devido à presença de pacientes com doença pulmonar leve e ausência de sintomas sugestivos para diagnóstico de FC, e consequentemente, menor impacto sobre o crescimento.

Na infância, o aumento do IMC está associado com melhor função pulmonar (McPhail *et al.*, 2008). Recentes estudos identificaram que pacientes com FC que conseguiram recuperação de crescimento até os 2 anos após o diagnóstico, apresentaram melhor função pulmonar, menos tosse e melhor radiografia de tórax aos 6 anos de idade e concluíram que os benefícios da triagem neonatal no estado pulmonar aos 6 anos de idade dependem do estado nutricional inicial enfatizando a necessidade de tratamento abrangente e agressivo implementados o mais rapidamente possível após o diagnóstico (Lai *et al*., 2009).

Os resultados apresentados revelaram que a incidência de baixa estatura e de magreza diminuiu no decorrer do tratamento. Na primeira consulta no serviço, observou-se 38% dos pacientes com escore Z < -2 segundo índice Altura/idade *versus* 7,69% na antropometria atual. Segundo o índice IMC/idade, 40,38% apresentavam escore Z < -2 na primeira consulta *versus* 7,69%. Apesar do diagnóstico tardio (mediana de 22 meses *versus* 6 meses em países desenvolvidos), a estatura final destas crianças não foi prejudicada, o que provavelmente reflete o adequado atendimento multiprofissional oferecido aos

pacientes. Destaca-se ainda, que este estudo abrange o crescimento na infância. O crescimento na adolescência é um processo complexo. Durante a adolescência/puberdade, as necessidades nutricionais estarão aumentadas em função do estirão pubertário e do ritmo de crescimento.

Estes indicativos mostram que o estado nutricional dos pacientes pode ser semelhante aos atendidos em grandes centros de países desenvolvidos, pois está diretamente relacionado à fisiopatologia da doença, ao acesso a novos tratamentos, a medicamentos e da atenção de uma equipe multiprofissional. O diagnóstico precoce é um meio de melhorar a qualidade e expectativa de vida dos pacientes com FC.

Destaca-se a evidência de que uma criança classificada entre os escores ≥ -2 e < -1 merece atenção do profissional de saúde e dos cuidadores. Nesta situação a criança está próxima de uma faixa de baixo peso para idade ou de baixa estatura para idade. Portanto, este intervalo é considerado limitante ou de vigilância. Neste estudo, 30,76% dos pacientes segundo índice E/I e 23% segundo índice IMC/I estavam nesta faixa de vigilância. Vale ressaltar que a maioria dos pacientes possuía estatura e peso adequados, segundo os índices antropométricos estudados, semelhante a estudo nacional anterior (Fiates *et al.,* 2001).

A estatura é uma característica hereditária de crescimento que é profundamente influenciado pela nutrição e pela doença. A contribuição genética dos pais deve ser considerada para avaliar a influência da nutrição e da doença sobre a estatura atingida, especialmente para crianças com doenças crônicas, como a FC.

A estatura dos pacientes em estudo, considerando o alvo parental, foi normal, diferente dos dados obtidos por outros estudos que mostraram que a média da estatura de crianças com FC foi inferior a média da estatura dos pais (Arrigo *et al.,* 2005; Zhang *et al.,* 2010). Tal diferença pode ser decorrente de que

a população do segundo dos outros estudos sejam compostas também por adolescentes.

O baixo peso ao nascer de crianças com FC está presente mesmo na ausência de prematuridade (Boyer PH, 1955). Postula-se que, crianças com FC tenham crescimento fetal alterado devido ao funcionamento inadequado do pâncreas exócrino (De Angelis *et al.,* 1983), que determina redução da nutrição intra uterino e, portanto, peso ao nascimento menor. De fato, 60% das crianças fibrocísticas apresentam insuficiência pancreática ao nascimento (Bronstein *et al.,* 1992).

Os dados deste estudo mostraram que 23,47% dos pacientes nasceram com peso <2,5 Kg, valor acima dos citados por Festini *et al.,* (2005) que pesquisou as características gestacionais e neonatais de crianças com FC na Itália e evidenciou que os pesos dos recém-nascidos com FC foi em média 246,2 g menor do que a média da população não portadora de FC e que crianças com FC tinham um risco maior de ter nascido pré-termo, ter baixo peso ao nascer e serem pequenos para a idade gestacional do que as crianças sem FC. No estudo italiano 14,5% nasceram pré termo e 85,5% nasceram a termo. Valores semelhantes aos encontrados por nosso levantamento de dados (Festini *et al.,* 2005).

Com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas e melhores cuidados pós-operatórios neonatais e suporte nutricional, o estado nutricional e sobrevida dos pacientes com FC com IM parecem ser semelhantes aos dos pacientes com FC sem íleo meconial (Kerem *et al.,* 1989).

No estudo conduzido por Alvarez et al. (2004), a incidência referida de IM na população em estudo foi de 5,8%. No presente estudo, encontrou-se incidência de 23%, valor próximo dos citados na literatura internacional, de 15 a 20% (Cystic Fibrosis Foundation, 1997). Uma das hipóteses para a diferença da incidência do IM pode ser em decorrência do diagnóstico precoce e atendimento multiprofissional com melhoria da sobrevida. Estudos anteriores relatavam a baixa

incidência de IM e a hipótese era que os pacientes com FC morriam no primeiro ano de vida, antes de fazer o diagnóstico (Alvarez *et al*., 2004; Del Pin *et al.,* 1992).

A presença de IM não interferiu no crescimento dos pacientes. Este dado está em concordância com estudos anteriores, que relatou resultados de crescimento semelhantes entre pacientes com FC sem IM e pacientes com FC e com IM (Kerem *et al.,* 1989; Guimarães *et al.,* 1999).

O presente estudo mostrou que quanto menor o número de internações, melhor a relação E/I, o que é descrito em literatura (Lai *et al.* 1998).

A desnutrição é comum em pacientes hospitalizados e no caso de pacientes com FC, a necessidade aumentada de energia é relacionada ao aumento das demandas calóricas devido às infecções e inflamações repetitivas nas vias aeríferas, redução da ingestão de alimentos durante os episódios de agudização da doença respiratória e devido à diminuição de absorção de gorduras. Uma análise dos dados do registro norte americano de pacientes com FC, mostrou que 44% dos pacientes em 1993 tiveram desnutrição grave o suficiente para causar perda de massa corporal ou retardo de crescimento (Lai *et al*., 1998). A desnutrição ocasiona o retardo no crescimento, diminuição da força muscular, fadiga, infecções respiratórias recorrentes e declínio da função pulmonar e está associada à menor sobrevida (Sinaasappel *et al.,* 2002). Isso pode ser agravado pela colonização pulmonar. No estudo, 64% dos pacientes estavam colonizados por *P. aeruginosa*, incidência semelhante ao encontrado na Literatura (Farrell, *et al.,* 2001; Burns *et al.,* 2001).

CONCLUSÕES

- ✓ Conclui-se que, para os principais parâmetros estudados houve impacto sobre o crescimento dos pacientes portadores de FC.

- ✓ O estado nutricional dos pacientes que participaram da pesquisa apresentou-se bom com baixo índice de desnutrição nesta população. Mas muitos deles estavam próximos de uma faixa de baixo peso para idade ou de baixa estatura para idade, ou seja, estavam em uma faixa de vigilância nutricional.

- ✓ O manejo nutricional adequado é fator determinante na evolução do paciente;

- ✓ É fundamental que os pediatras e os profissionais envolvidos no atendimento de pacientes com FC reconheçam e estejam atentos ao processo de crescimento dos pacientes fibrocísticos desde a primeira consulta, pois são indiscutíveis os ganhos em relação ao diagnóstico precoce e as repercussões sobre o crescimento, o estado nutricional e a saúde pulmonar, aumentando a expectativa de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allison JLS. Management of adolescent and adult inpatients with cystic fibrosis. Am J Health Syst Pharm. 1999; 56(2):158-60.

Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. 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. J Pediatr (Rio J). 2004;80:371-9.

American Thoracic Society (ATS). Disponível em: http://www.thoracic.org/. Acessado em: 02/2010.

Andersen D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. American Journal Of Diseases Of Children, Chicago. 1938; v.56, p.344-99.

Andrade EF, Fonseca DLO, Silva FAA, Menna-Barreto SS. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. J Bras Pneum. 2001; 27(3):130-6.

Arrigo T, DeLuca F, Sferlazzas C, et al. Young adults with cystic fibrosis are shorter than healthy peers because their parents are also short. Eur J Pediatr 2005;164:781–782. [PubMed: 16133236]

Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition 2002;35:246–259. [PubMed: 12352509]

Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Eur Respir J, 2004; 23:146-58.

Boyer PH. Low birth weight in fibrocystic disease of the pancreas. Pediatrics 1955; 16:778-84.

Briend A. Is diarrhea a major cause of malnutrition among underfives in developing countries? A review of available evidence. Eur J Clin Nutr 1990;44:611-28.

Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. J Pediatr 1992; 120:533-40.

Brown KH, Stallíngs RY, de Kanashiro HC, et al. Effects of common illnesses on infants energy intakes from breast milk and other foods during longitudinal community-based studies in Huascar (Lima), Peru. Am J Clin Nutr 1990;52:1002-13.

Burns JL, Gibson RL, Mcnamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of Pseudomonas aeruginosa in young children with cystic fibrosis. J Infect Dis. 2001; 183: 444-52.

Byard PJ. The adolescent growth spurt in children with cystic fibrosis. Ann Hum Biol 1994;21:229–40.

Caldeira MLMV. Avaliação nutricional-dosagem de zinco no cabelo de crianças e adolescentes com fibrose cística [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 1996.

Camargos PAM, Guimarães MDC, Reis FJC. Prognostic aspects of cystic fibrosis in Brazil. Ann Trop Pediatr. 2000;20:287-91.

Cardoso A L, , Nogueira, RJN, Spolidoro JVN. Nutrição e Fibrose Cística. Revista Brasileira de Nutrição Clínica. 2007; 22:146-154,.

CFF Patient Registry Annual Data Report, 2008.

Cohen RJ, Brown KH, Canahuati J, et al. Effects of age of introduction of complementary foods on infant breast milk intake, total energy intake, and growth: a randomised intervention study in Honduras. Lancet 1994;344:288-93.

Colombo C, Russo MC, Zazzeron L, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, New York. jul. 2006;43(1): 49-55.

Corey M, McLaughlan FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. J Clin Epidemiol 1988; 41:583-591.

Costerton JW, Stewart PS, Greenberg, EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science, Washington. may. 1999; 284(5418):1318-22.

Couper RT, Corey M, Moore DJ, Fisher LJ, Forstner GG, Durie PR. Decline of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic insufficiency. Pediatr Res.1992;32(2):179-82.

Cystic Fibrosis Foundation, 2000. National Patient Registry 1999 Annual Date Report , 2000 Cystic Fibrosis Foundation Bethesa, MD.

Cystic Fibrosis Foundation. Clinical Practice Guidelines for CF. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 1997.

Cystic Fibrosis Foundation. National Cystic Fibrosis Patients Registry Annual Data Report, 2004. Bethesda, MD: 2005.

Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 1995 Annual Data Report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; August 1996.

De Angelis M, Brinciotti R, Bravo E, Antonelli M. Low weight at birth in cystic fibrosis and its relationship to insufficiency of the exocrine pancreas. Minerva Pediatr 1983; 35:437-9.

Del Pin CA, Czyrko C, Ziegler MM, Scanlin TF, Bishop HC. Management and survival of meconium ileus: a 30-year review. Ann Surg 1992;215:179–85

Dewey KG. Growth characteristics of breast-fed compared to formulafed infants. Biol Neonate 1998; 74:94-105.

Di Sant'agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas: clinical significance and relationship to the disease. Pediatrics, Evanston. nov. 1953; 12(5): 549–63.

Dowsett J. An overview of nutritional issues for the adult with cystic fibrosis. Nutrition. 2000; 16(7/ 8):566-70.

Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a crosssectional study. Osteoporos Int. 2001; 12(5): 366-72.

European Respiratory Society (ERS). Disponível em: http://dev.ersnet.org/. Acessado em: 02/2010.

Fagundes EDT, Silva RAP, Roquete MLV, Penna FJ, Reis FJC, Goulart EMA, et al. Validação do escore ultra-sonográfico de Williams para o diagnóstico da hepatopatia da fibrose cística. J Pediatr (Rio de Janeiro). 2004; 80(5):380-6.

Falkner F; Tanner, JM. Human growth. second edition. Vol. 3. New York: Plenum Press; 1986. p.104-107.

Farber S. Pancreatic function and disease in early life. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. The Journal of clinical investigation, New York, nov 1943; 22, (6): 827-38.

Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Koscik R, Bruns WT, et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. N Engl J Med. 1997;337:963-9.

Festini F, Taccetti G, Repetto T, et al. Gestational and neonatal characteristics of children with cystic fibrosis: a cohort study. J Pediatr. 2005; 147(3):316-320.

Fiates GMR, Barbosa E, Auler F, Feiten SF, Miranda F. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. Rev Nutr Campinas 2001; 14 (2): 95-101.

Greco L, Santamaria F, Salvatore D, De Ritis G. Growth dynamics in cystic fibrosis. Acta Paediatr 1993;82:254-60.

Guimarães LV, Latorre MRDOl, Barros MBA. Fatores de risco para a ocorrência de déficit estatural em pré-escolares. Cad. Saúde Pública [periódico na Internet]. 1999 Set [Acesso em 23 mai 2011]; 15(3):605-615. Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X1999000300018&lng=pt.

Himes JH, Roche AF, Thissen D, Moore WM. Parent-specific adjustments for evaluation of recumbent length and stature of children. Pediatrics 1985;75:304–313. [PubMed: 3969331].

Hsia DY. Birth weight in cystic fibrosis of the pancreas. Ann Hum Genet 1959;23:289–95.

Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, Seifer R.Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis.J Pedriatr Res. 1998; 132(3 PT 1): 486-92.

Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld CM, Van Aalderen WM, Stellaard F, Laseur M, et al. Fat malabsorption in cystic fibrosis receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long chain fatty acids. Am J Clin Nutr. 1999; 69(1):127-34.

Kerem E, Corey M, Kerem B, Durie P, Tsui L-C, Levison H. Clinical and genetic comparisons of patients with cystic fibrosis, with or without meconium ileus. J Pediatr. 1989;114:767–773.

Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science, Washington, v.245, n.4922, p.1073-80, sep. 1989.

Kremer TM, Zwerdling RG, Michelson PH, O`Sullivan BP. Intensive care management of the patient with cystic fibrosis. Journal of Intensive Care Medicine, Cambridge. may./jun. 2008; 23(3):159-77.

Lai HC, Corey M, Fitzsimmons SC, Kosorok MR, Farrell PM. Comparison of growth status in patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. Am J Clin Nutr. 1999; 69:531–538.

Lai HJ, Kosorok MR, Sondel SA, et al. Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition. J Pediatr 1998; 132:478–8

Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM. Recovery of birth weight z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. Pediatrics 2009;123:714-22.

Lai HJ. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2006;12:422–427. [PubMed: 17053492].

Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models, 1986. Biometrika 73: 13-22.

Lohman TG; Roche AF; Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign: Human Kinetics, 1988.

Magalhães M, Britto MCA, Becerra PGM, Veras A. Prevalência de bactérias potencialmente patogênicas em espécimes respiratórias de fibrocístico do Recife. J Bras Pat Med Lab. 2004; 40(4):223-7.

McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, et al. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. J Pediatr 2008;153:752-7.

Montalto G, Soresi M, Carroccio A, Scafidi E, Barbagallo CM, Ippolito S, et al. Lipoproteins and chronic pancreatitis. Pancreas. 1994 Jan;9(1):137-8.

Morcillo AM, Lemos-Marini SHV. Sistema para análise de crescimento (Siscres). Crescimento e Desenvolvimento. Ciped Centro de Investigação Médicas da Unicamp. Departamento de Pediatria, 2002.

Neves, MBP. Carvalho, MFPP, Cavalcante RS, Marques RFV. Fibrose cística – artigo de revisão. Rev Para Med. 2000;14(1): 58-66.

O`Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet, London. may. 2009; v373, (9678):1891-904.

Penna FJ, Carvalho AST, Reis JC, Roquete MLV. Fibrose Cística. In: Neto UF, Wehba J, Penna FJ, eds. Gastrenterologia Pediátrica. São Paulo: Medsi; 1991; 574-580.

Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. Nature, London, v.301, n.5899, p.421-2, feb.1983.

Raskin S, Phillips JA, Krishnamani MR, Vnencak-jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. Am J Med Gen 1993,46:665-9.

Raymond NC, Chang PN, Crow SJ, Mitchell JE, Dieperink BS, Beck MM, et al. Eating disorders in patients with cystic fibrosis. J Adolesc. 2000; 23(3):359-63.

Reis FJC, Damaceno N. Cystic fibrosis. J Pediatr (Rio J), 74 (supl. 1): S76-S94, 1998.

Rescorla FJ, Grosfeld JL, West KJ, Vane DW. Changing patterns of treatment and survival in neonates with meconium ileus. Arch Surg. 1989;142:837–840.

Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro. nov./dez. 2002; 78 (2):171-86.

Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al.. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science, Washington.1989; 245(4922):1066–73.

Robinson P. Cystic fibrosis. Review series: Paediatric origins of adult lung disease. Thorax. 2001;56:237-41.

Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science, Washington. 1989; 245(4922):1059-65.

Saiman L. Microbiology of early CF lung disease. Paediatr Respir Rev. 2004; 5 (Suppl A): S367-S369.

SAS Institute Inc: SAS/STAT® User's Guide, Version 9.1.3. 2002-2008 [http://support.sas.com/onlinedoc/913/docMainpage.jsp]. Cary, NC: SAS Institute Inc.

Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cystic Fibrosis. 2002;1:51–75.

Sproul A, Huang N. Growth patterns in children with cystic fibrosis. J Pediatr 1964;65:664–76

Stephenson CB. Burden of infection on growth failure. J Nutr 1999;129:534-8S.

Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: A reviw of epidemiology and pathology. Clinics in Chest Medicine, Philadelphia. 2007; 28(2):279-88.

Tanner JM. The use and abuse of growth standards. In: Falkner F, Tanner JM, editores. Human Growth, vol. 3. 2ª ed. New York: Plenum. 1986.p.95-112.

The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis, 1993. N Engl J Med. 329(18):1308-13. PMID: 8166795.

Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, *et al.,* Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. Science, Washington. 1985;230 (4729):1054-7.

UK CF Registry Annual Data Report 2008, 2009. Cystic Fibrosis Trust, Kent, UK.

Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. BMJ 1999;319:147-50.

WHO (World Health Organization). A growth chart for international use in maternal and child health care. World Health Organization, Geneva, 1978.

WHO Working Group on Infant Growth. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. Bull WHO 1995;75: 165-74.

WHOAntro [programa de computador]. Version 3.0.1. World Health Organization, Geneva, 2006.

WHOAntroPLUS [programa de computador]. Version 1.0.2. World Health Organization, Geneva, 2007.

Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. Clin. Chim. Acta. 2005; 353(1/2):13-29.

World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization, 1995. WHO Technical Report Series 854.

World Health Organization. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bulletin of the World Health Organization, Geneve. 2007; 85(9):660-7.

World Health Organization. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-forage, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. Geneva: WHO, 2006

Zeferino AMB, Barros Filho AA, Bertiol H, Barbieri MA. Acompanhamento do crescimento. J Pediatr (Rio J). 2003;79:S23-32.

Zhang Z, Shoff SM, Lai HJ. Incorporating genetic potential when evaluating stature in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2010; 9 (2): 135-42.

APÊNDICES

APÊNDICE 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto - **"Evolucão pôndero estatural de pacientes com Fibrose Cística atendidos no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP"**

- Pesquisadores: Taís Daiene Russo Hortencio e Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro
- Paciente: HC:
- Idade:
- Endereço:

Eu,.....,declaro por livre e espontânea vontade permitir a participação de ..... neste estudo que será feito para investigar o crescimento e desenvolvimento que os pacientes com fibrose cística percorreram em todo o tempo de tratamento no Ambulatório de Fibrose Cïstica, assim como investigar o estado nutricional atual dos pacientes. Entendo que para o estudo do crescimento, serão coletados os dados do prontuário do paciente anotados desde o primeiro dia de consulta até os dias de hoje. Quando o paciente comparecer para a consulta de hábito, serão coletados os dados para a investigação do estado nutricional, como peso, altura, pregas da pele. Também serão observados pelo médico durante a consulta o desenvolvimento dos órgãos sexuais. Todos estes procedimentos não oferecem nenhum risco a integridade física do paciente. Essa investigação não acarretará gasto de dinheiro e nem riscos à saúde do paciente. O dado coletado não constará o nome do paciente para publicações tendo uma garantia de total sigilo por parte dos pesquisadores.

Recebi orientação que não receberei remuneração em troca da participação e que posso desistir no momento em que desejar, mesmo após a assinatura deste termo. A minha desistência não acarretará em alteração nos cuidados médicos e orientações que venho recebendo e **receberei uma cópia deste termo assinado em três vias.**

De acordo,

Pai ou responsável pelo participante: _____

Taís Daiene Russo Hortencio Tel.(19) 96145914: _____

Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro Tel.(19) 3521- 7861 _____

Comitê de Ética em Pesquisa Tel. (19) 3521- 8936.

_____ **,** ____de_____ de 2008.

APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto - **"Evolucão pôndero estatural de pacientes com Fibrose Cística atendidos no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP"**

- Pesquisadores: Taís Daiene Russo Hortencio e Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro
- Paciente: HC:
- Idade:
- Endereço:

Eu, ..., declaro por livre e espontânea vontade permitir a utilização do dado coletado (minha altura) neste estudo que será feito para investigar o crescimento e desenvolvimento que os pacientes com fibrose cística percorreram em todo o tempo de tratamento no Ambulatório de Fibrose Cïstica, assim como investigar o estado nutricional atual dos pacientes. Entendo que quando meu filho (a) com Fibrose Cística comparecer para a consulta de hábito, acompanhado por mim, será coletada também minha altura. Todos estes procedimentos não oferecem nenhum risco à minha integridade física. Essa investigação não acarretará gasto de dinheiro e nem riscos à minha saúde. O dado coletado não constará o nome do paciente para publicações tendo uma garantia de total sigilo por parte dos pesquisadores.

Recebi orientação que não receberei remuneração em troca da participação e que posso desistir no momento em que desejar, mesmo após a assinatura deste termo. A minha desistência não acarretará em alteração nos cuidados médicos e orientações que venho recebendo e **receberei uma cópia deste termo assinado em três vias.**

De acordo,

Pai ou responsável pelo participante: _____

Taís Daiene Russo Hortencio Tel.(19) 96145914: _____

Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro Tel.(19) 3521- 7861 _____

Comitê de Ética em Pesquisa Tel. (19) 3521- 8936.

_____ **,** ____de_____ de 2008.

APÊNDICE 3: PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

I- Identificação

M1 ( ) M2 ( ) M3 ( ) M4 ( ) M5 ( )

Nome:

Nome do Responsável:

Data de Nascimento: Idade:

Sexo: ( ) F ( ) M

Data da avaliação:

Peso ao nascimento:

Cumprimento ao nascimento:

II- Histórico Clínico

Critério de diagnóstico=

FΔ mutação =

III- Quadro Clínico Atual

Icterícia	( ) sim	( ) não
Íleo meconial	( ) sim	( ) não

Esteatose	( ) sim	( ) não
Colangite esclerosante	( ) sim	( ) não
Síndrome da obstrução intestinal distal	( ) sim	( ) não
Coletitíase	( ) sim	( ) não
Estenose	( ) sim	( ) não
Cirrose biliar focal	( ) sim	( ) não
Hematúria	( ) sim	( ) não

VI- Resultados das análises

Função pulmonar:

Balanço de gordura:

VII – Estado nutricional

APÊNDICE 3. PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA ATUAL

Identificação

Nome:

Nome do Responsável:

Data de Nascimento: Idade:

Sexo: ( )F ( )M

Data da avaliação:

Parâmetros:

Peso (kg) =

Altura/Comprimento (cm) =

Altura dos pais (cm):

Pai:

Mãe:

ANEXOS

ANEXO 1: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 21/08/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 539/2008 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0433.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"EVOLUCÃO PÔNDERO ESTATURAL DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE FIBROSE CÍSTICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP".**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Taís Daiene Russo Hortencio
INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas / UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/07/2008
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/08/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar o histórico de desenvolvimento pôndero-estatural (ganho de peso e de altura) e estado nutricional de crianças com Fibrose Cística assistidas pelo Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Unicamp.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo descritivo. A amostra da pesquisa será composta de, aproximadamente, 120 pacientes. O número corresponde ao total de crianças atualmente assistidas pelo Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital das Clínicas da Unicamp e que atendem aos critérios de inclusão do estudo, a saber, possuir diagnóstico confirmado de Fibrose Cística por meio de pelo menos dois exames de cloro no suor e apresentar manifestações clínicas sugestivas da doença (ou estudo genético positivo). Não participarão do estudo os sujeitos cujos pais não consentirem e aqueles que, embora satisfaçam os critérios de inclusão, não estiverem sendo atendidos atualmente no Ambulatório de Fibrose Cística.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de julho de 2008.

Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP