

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DANIELA GOIS MENESES

**PERFIL CLÍNICO, GENÉTICO E NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA EM SERGIPE.**

ARACAJU-SE

2024

DANIELA GOIS MENESES

**PERFIL CLÍNICO, GENÉTICO E NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA EM SERGIPE.**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau
de Doutora em Ciências da Saúde.**

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel
Co-orientadora: Dra. Anne Jardim Botelho**

ARACAJU-SE

2024

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M543p	Meneses, Daniela Gois Perfil clínico, genético e nutricional de pacientes com fibrose cística em Sergipe / Daniela Gois Meneses ; orientador Ricardo Queiroz Gurgel ; coorientadora Anne Jardim Botelho. – Aracaju, 2024. 90 f. : il. Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2024. 1. Ciências da saúde. 2. Fibrose cística. 3. Nutrição. 4. Mutações. 5. Fenótipo. 6. Vitaminas I. Gurgel, Ricardo Queiroz, orient. II. Botelho, Anne Jardim, coorient. III. Título. CDU 616-003.6:612.39(813.7)
-------	---

DANIELA GOIS MENESES

**PERFIL CLÍNICO, GENÉTICO E NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA EM SERGIPE.**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau
de Doutora em Ciências da Saúde.**

Aprovada em: ____/____/____

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel
Universidade Federal de Sergipe**

**1º Examinador: Profa. Dra. Maria Luiza Doria Almeida
Universidade Federal de Sergipe**

**2º Examinador: Profa. Dra. Sarah Cristina Fontes Vieira
Universidade Federal de Sergipe**

**3º Examinador: Prof. Dr. José Roberto Lapa e Silva
Universidade Federal Fluminense**

**4º Examinador: Profa. Dra. Juliana Ferreira Mauri da Silva
Universidade Federal de São Paulo**

Dedicatória

A todos os pacientes com Fibrose Cística de Sergipe, em especial aos meus sobrinhos João Paulo e Tetê. Obrigada por me ensinarem sobre a Fibrose Cística, além da ciência e com muita afetividade. Vocês são a minha motivação!

AGRADECIMENTOS

O doutorado trouxe um novo significado para minha vida acadêmica e pessoal. Durante os últimos quatro anos, além de ter adquirido muitos conhecimentos sobre a pesquisa científica, fui capaz de ressignificar a minha carreira como docente da Universidade Federal de Sergipe. Num momento de tantas dúvidas e incertezas, voltar a ser discente reacendeu em mim o anseio por novos aprendizados e consolidou o meu desejo de permanecer na academia. Durante essa trajetória foi necessário ter paciência, resiliência, empatia, colaboração e muita esperança. Por tudo isso, gostaria de deixar aqui registrada a minha gratidão a pessoas fundamentais para que essa etapa fosse concluída.

Não foi fácil me ausentar do convívio familiar, em alguns momentos, para me dedicar a esse projeto. Mas sua realização foi possível por ser muito amada e contar com uma família incrível, que nunca permitiu que eu desistisse. Agradeço aos meus pais, João e Izabel, pela escuta, carinho, apoio e incentivos incondicionais, sem vocês eu não teria conseguido! Aos meus filhos, Leonardo e Felipe, que apesar de crianças, compreenderam a minha ausência e vibraram intensamente a cada conquista. Amo vocês!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel por acreditar em mim e nesse trabalho, por todas as palavras de incentivo e otimismo demonstrados ao longo de todo esse processo. À minha coorientadora e amiga, Profa. Dra. Anne Jardim Botelho, sem palavras para agradecer todo o conhecimento científico compartilhado, a escuta e o acolhimento a mim dispensados. Foi maravilhoso aprender com você!

Aos meus queridos pacientes de FIBRA, que confiam as suas vidas aos meus cuidados diariamente e que gentilmente aceitaram contribuir para a ciência, me permitindo avaliar uma parte de suas histórias. À toda a equipe do Centro de Referência em Fibrose Cística de Sergipe, que garante a assistência multidisciplinar aos seus pacientes com tanto amor e maestria, sem vocês nada disso teria sido construído. Em especial, à nossa enfermeira, Dra. Fábria Regina dos Santos, que me auxiliou em todo o processo de coleta de dados e compartilhou comigo as angústias e alegrias que sentimos durante um doutorado.

Ao Dr. Ikaro Daniel de Carvalho Barreto pela realização da análise estatística dos dados desse trabalho, à Erica Santos da Exaltação por todas as orientações burocráticas e palavras de incentivo. Aos Professores Dra. Maria Luiza Doria Almeida, Dra. Sarah Cristina Fontes Vieira, Dra. Silvia de Magalhães Simões, Dr. José Roberto Lapa e Silva e Dra. Juliana Ferreira Mauri da Silva, pelas contribuições para melhoria desse estudo e todo o respeito e admiração demonstrados pela minha atuação assistencial.

A todos vocês, a minha gratidão!

“A essência do conhecimento consiste em aplicá-lo, uma vez possuído.”

Confúcio

RESUMO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença com alta variabilidade fenotípica em populações miscigenadas. Conhecer suas diversas formas de apresentação e genótipos, pode favorecer o diagnóstico clínico precoce, além de auxiliar a condução clínica desses pacientes. O sucesso do tratamento depende de um bom estado nutricional, que contribui para uma melhor função pulmonar e maior sobrevida dos pacientes com FC. O objetivo desse estudo foi descrever o perfil clínico, genético e nutricional de pacientes com FC de Sergipe, realizado em duas etapas independentes. Ambas as etapas consistiram em estudos transversais, e os dados clínicos foram extraídos de prontuários médicos de pacientes com FC. Na primeira etapa foram descritas as características clínicas, laboratoriais e genóticas dos pacientes diagnosticados entre 2007 e 2021. Incluídos 58 pacientes, 53,5% diagnosticados por suspeita clínica, com mediana de idade ao diagnóstico de 4,7 meses (IIQ: 1,5-14,8 meses). A triagem neonatal foi falso negativa em 5 pacientes. *Faltering Growth* foi a manifestação clínica mais frequente. As bronquiectasias e antecedente de pneumonias predominaram pacientes >10 anos de idade. Enquanto a magreza, o baixo peso e os distúrbios eletrolíticos foram mais frequentes em menores de 2 anos. O sequenciamento do gene CFTR identificou 27 genótipos, com pelo menos uma variante de classe I, II ou III em todos os pacientes e nove variantes de significado incerto, raras ou nunca descritas (619delA, T12991, K162Q, 3195del6, 1678del>T, 124del123bp, 3121-3113A>T). Os alelos mais frequentes foram p.Phe508del, p.Gly542*, p.Arg334Trp e p.Ser549Arg. A segunda etapa foi realizada no período de 2021 a 2023. Descreveu a antropometria e biomarcadores nutricionais em pacientes com FC e insuficiência pancreática exócrina, em uso de vitaminas lipossolúveis convencionais, e verificou a interferência da condição socioeconômica e da adesão ao tratamento nos parâmetros nutricionais avaliados. Foram avaliados os índices peso/idade (P/I), estatura/idade (E/I), índice de massa corpórea/idade (IMC/I), os níveis séricos das vitaminas A, D, E, B12, ácido fólico e de marcadores do *status* do ferro. Realizada análise multivariada para verificar os principais fatores associados aos parâmetros nutricionais. Foram incluídos 40 pacientes < 16 anos de idade. A mediana de idade foi 6,75 anos (IIQ: 2,85-11,61), 45% eram de classe socioeconômica baixa e 70% referiram adesão ao tratamento. Magreza foi detectada em 17,5% dos pacientes. A deficiência das vitaminas A, D e E ocorreu em 2%, 5% e 5% da população, respectivamente. A não adesão ao tratamento foi a principal variável associada aos baixos níveis séricos das vitaminas lipossolúveis avaliadas. Concluiu-se que a desnutrição e os distúrbios eletrolíticos foram os fenótipos mais frequentes em < 2 anos, associados aos genótipos com 2 variantes de classe I a III. Foram identificadas variantes raras e nunca descritas e os alelos p.Gly542, p.Arg334Trp e p.Ser549Arg estiveram entre os mais frequentes nessa população. A prevalência da deficiência das vitaminas A, D e E nessa população não foi expressiva, apesar da insuficiência pancreática exócrina e da suplementação dessas vitaminas em formulações convencionais, sendo que o principal fator determinante dos níveis séricos dessas vitaminas foi a adesão dos pacientes à suplementação.

Descritores: fibrose cística; mutações; fenótipos; Proteína CFTR; vitaminas; nutrição.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis (CF) is a disease with high phenotypic variability in mixed populations. Knowing its various forms of presentation and genotypes contributes to early clinical diagnosis and to clinical management. The success of the treatment depends on a good nutritional status, which contributes to better lung function and longer survival of CF patients. The objective of this study was to describe the clinical, genetic and nutritional profile of CF patients in Sergipe, Brazil, in two independent stages. Both stages consisted of a cross-sectional study. Clinical data were extracted from medical records. In the first stage, the clinical, laboratory, and genotypic characteristics of patients diagnosed between 2007 and 2021 were described. Fifty-eight (58) patients were included in the study and 53.5% were diagnosed through clinical suspicion. The median age at diagnosis was 4.7 months (IQR: 1.5–14.8 months). Five patients had false-negative results in the newborn screening. Faltering growth was the most frequent clinical manifestation. Bronchiectasis and a history of pneumonia predominated in patients > 10 years of age, and wasting, underweight, and electrolyte imbalances were more frequent in children < 2 years old. Sequencing of the CFTR gene identified 27 genotypes, with at least one class I–III variant in all patients, and nine variants that are rare, previously undescribed, or have uncertain significance (619delA, T12991, K162Q, 3195del6, 1678del>T, 124del123bp, 3121-3113A>T). The most frequent alleles were p.Phe508del, p.Gly542*, p.Arg334Trp, and p.Ser549Arg. The second stage was carried out from 2021 to 2023. To describe the anthropometric status and nutritional biomarkers of CF patients who are consuming conventional fat-soluble vitamins and to examine the impact of socioeconomic status and adherence to treatment protocols on the evaluated nutritional parameters. Weight-for-age (WAZ), height-for-age (HAZ), and BMI-for-age (BAZ) indices, and serum concentrations of vitamins A, D, E, B12, folic acid, and markers of iron status were evaluated in CF patients diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency taking fat-soluble vitamins in conventional formulations. A multivariate analysis was performed to identify the principal factors influencing the nutritional parameters. 40 patients <16 years old were included in this study. The median age was 6.75 (IQR: 2.85–11.61), 45% belonged to a low socioeconomic class, and 70% reported adherence to their treatment regimen. Wasting was detected in 17.5% of the patients. Vitamins A, D, and E were deficient in 2%, 5%, and 5% of the study population, respectively. Non-adherence to treatment was the main variable influencing the serum levels of the fat-soluble vitamins assessed. It was concluded that malnutrition and electrolyte imbalances were the most frequent phenotypes for children < 2 years and were associated with genotypes including 2 class I–III variants. Rare and previously undescribed variants were identified. The p.Gly542*, p.Arg334Trp, and p.Ser549Arg alleles were the most frequent variants in this population. The prevalence of deficiencies in vitamins A, D, and E among the participants was relatively low, notwithstanding the challenges posed by exocrine pancreatic insufficiency and despite the provision of these vitamins in conventional formulations. The critical determinant for the serum levels of these vitamins was the adherence to the supplementation protocol.

Keywords: cystic fibrosis; mutations; phenotypes; CFTR protein; vitamins; nutrition.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e demográficas dos pacientes com fibrose cística ao diagnóstico.....	46
Tabela 2	Manifestações clínicas segundo grupo etário em pacientes com fibrose cística.....	47
Tabela 3	Distribuição dos alelos do gene <i>CFTR</i> em pacientes com fibrose cística de Sergipe.....	48
Tabela 4	Prevalência das 5 variantes patogênicas do gene <i>CFTR</i> mais frequentes em Sergipe comparada a outras regiões do país e à distribuição global.....	49
Tabela 5	Marcadores antropométricos e laboratoriais segundo genótipo em pacientes com fibrose cística.....	49
Tabela 6	Variantes raras, novas e de significado incerto encontradas na população em estudo.....	50
Tabela 7	Dados clínicos e exames complementares dos pacientes com variantes raras do gene <i>CFTR</i> ao diagnóstico na população em estudo.....	51
Tabela 8	Características clínicas da população com fibrose cística avaliada, segundo faixa etária.....	63
Tabela 9	Perfil antropométrico da população em estudo, segundo grupo etário.....	64
Tabela 10	Descrição dos biomarcadores de nutrientes, percentuais de déficit e toxicidade, segundo grupo etário.....	67

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Demonstração das classes de variantes do CFTR e os tipos e defeitos. (Adaptada de BAREIL; BERGOUGNOUX, 2020)	23
Figura 2	Amostra de pacientes com FC selecionados para a avaliação do perfil clínico, nutricional e genético ao diagnóstico em Sergipe, em 2021.....	39
Figura 3	Amostra de pacientes com FC em uso de vitaminas lipossolúveis convencionais selecionados para avaliação nutricional entre 2021 e 2023, em Sergipe.....	40
Figura 4	Distribuição do Z escore de IMC/I segundo idade.....	65
Figura 5	Distribuição do Z escore de IMC/I segundo grupo de variantes genéticas.....	65
Figura 6	Análise multivariada do Z escore Peso/Idade.....	69
Figura 7	Análise multivariada do Z escore Estatura/Idade.....	70
Figura 8	Análise multivariada do Z escore IMC/Idade	71
Figura 9	Análise multivariada dos níveis de hemoglobina.....	72
Figura 10	Análise multivariada dos níveis séricos de vitamina A.....	73
Figura 11	Análise multivariada dos níveis séricos de vitamina D.....	74
Figura 12	Análise multivariada dos níveis séricos de vitamina E.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACMG	<i>American College of Medical Genetics</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CFF	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CFTR2	<i>The Clinical and Functional Translation of CFTR</i>
CRFC/SE	Centro de referência em fibrose cística de Sergipe
CVF	Capacidade vital forçada
DIOS	Síndrome obstrutiva do intestino distal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos
FC	Fibrose cística
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
F508del	p.Phe508del
GBEFC	Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística
HGVS	<i>Human Genome Variation Society</i>
IMC	Índice de massa corpórea
IMC/I	Índice de massa corpórea para a idade
IP	Insuficiência pancreática exócrina
IRT	Tripsinogênio imunorreativo
IRT/IRT	Algoritmo da triagem neonatal para FC no Brasil com 2 dosagens de IRT
IRT/DNA	Algoritmo da triagem neonatal para FC que combina uma dosagem de IRT e análise do genótipo para FC
IRT/IRT/DNA	Algoritmo da triagem neonatal para FC com 2 dosagens de IRT seguidas por análise genótipo para FC
NGS	Sequenciamento de nova geração
PAP	Proteína associada à pancreatite
P/E	Índice de peso para estatura
PIRVKA-II	Proteína induzida pela ausência de vitamina K
SUS	Sistema único de saúde
TALE	Termo de assentimento livre e esclarecido

TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TN	Triagem neonatal
TREP	Terapia de reposição enzimática
UI	Unidades internacionais
UI/Kg/dia	Unidades internacionais por quilo a cada dia
UI/Kg/refeição	Unidades internacionais por quilo a cada refeição
VEF1	Volume expiratório forçado em 1 segundo
TS	Teste do suor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL.....	15
2	CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	Histórico da fibrose cística.....	18
2.2	Aspectos genéticos da fibrose cística.....	20
2.3	Diagnóstico da fibrose cística.....	24
2.4	Aspectos clínicos da fibrose cística.....	26
2.5	Aspectos nutricionais da fibrose cística.....	28
2.5.1	Terapia de reposição enzimática.....	30
2.5.2	Vitaminas.....	30
2.5.3	Minerais.....	32
2.5.4	Terapia nutricional.....	34
2.6	Tratamento da fibrose cística.....	34
2.7	Adesão ao tratamento da Fibrose Cística.....	36
3	CAPÍTULO II – OBJETIVOS.....	38
4	CAPÍTULO III- POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	39
5	CAPÍTULO IV - PERFIL CLÍNICO, NUTRICIONAL E GENÉTICO DOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA AO DIAGNÓSTICO EM SERGIPE	41
5.1	Introdução.....	41
5.2	Material e métodos.....	41
5.2.1	Desenho do estudo.....	41
5.2.2	Amostra.....	42
5.2.3	Variáveis analisadas.....	42
5.2.4	Testes diagnósticos e antropometria.....	43
5.2.5	Análise genética e classificação de patogenicidade das variantes.....	44
5.2.6	Análise estatística.....	45
5.2.7	Aspectos éticos.....	45
5.3	Resultados.....	45

5.4	Discussão.....	53
5.5	Conclusões.....	56
6	CAPÍTULO IV - AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA EM USO DE VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS CONVENCIONAIS.....	57
6.1	Introdução.....	57
6.2	Material e métodos.....	57
6.2.1	Desenho do estudo.....	57
6.2.2	Amostra.....	58
6.2.3	Coleta de dados.....	58
6.2.4	Variáveis analisadas.....	58
6.2.5	Testes diagnósticos e antropometria.....	59
6.2.6	Análise estatística.....	61
6.2.7	Aspectos éticos.....	62
6.3	Resultados.....	62
6.4	Discussão.....	76
6.5	Conclusões.....	80
7	CONCLUSÕES.....	81
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82

1 INTRODUÇÃO GERAL

A fibrose cística (FC) é uma doença hereditária, autossômica recessiva, multissistêmica, caracterizada pela função reduzida ou ausente da proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). A proteína CFTR codifica um canal de cloreto, expresso na membrana apical das células epiteliais e está envolvida na regulação da água, eletrólitos e bicarbonato na superfície de muitos sistemas orgânicos, incluindo as vias aéreas superiores e inferiores, o intestino, o pâncreas, a árvore biliar, o colo do útero, o ducto deferente e as glândulas sudoríparas. A doença é causada por variantes do gene CFTR, localizado no braço longo do cromossomo 7 (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; SAINT-CRIQ; GRAY, 2017).

As apresentações da doença relacionadas à disfunção da CFTR são amplamente heterogêneas em gravidade, evolução e manifestações clínicas, sendo a doença pulmonar possivelmente a mais variável em sua expressão (CASTELLANI; ASSAEL, 2017). Embora a FC seja uma doença monogênica e hereditária, a sua alta variabilidade fenotípica é determinada pela grande diversidade de variantes do gene CFTR, pela interação com outros genes modificadores e com fatores ambientais (BUTNARIU et al., 2021). Com o uso das atuais técnicas de genotipagem, é cada vez mais frequente a detecção de novas variantes, algumas cujo significado clínico permanece desconhecido (DE WACHTER et al., 2017).

A população brasileira é muito miscigenada e observa-se uma grande heterogeneidade alélica do gene CFTR, que varia de estado para estado, segundo o perfil de colonização de cada região do país (MOTA et al., 2016). Com os recentes avanços no tratamento da FC usando novas drogas com alvo em variantes específicas e classes de variantes, um melhor conhecimento da frequência de alelos na população brasileira é essencial (DA SILVA FILHO et al., 2021). A diversidade de genótipos pode contribuir para a ocorrência de variantes menos comuns associadas a fenótipos não clássicos, e o desconhecimento dessas manifestações podem dificultar o diagnóstico da FC (BRENNAN; SCHRIJVER, 2016).

Os conhecimentos sobre a fisiopatologia da doença, métodos diagnósticos e tratamentos avançaram rapidamente (NAVARRO, 2016). Inicialmente a suspeita do diagnóstico da FC era estritamente clínica e ocorria de forma tardia em muitos pacientes. O óbito antes do diagnóstico ocorria em cerca de 5 a 10% dos pacientes, por desidratação hiponatrêmica/hipoclorêmica, desnutrição proteico-calórica ou doença pulmonar grave (FARRELL; ROCK; BAKER, 2020). O diagnóstico por suspeita clínica da FC está associado a taxas aumentadas de complicações ao longo da infância e adolescência, enquanto o diagnóstico pela triagem neonatal (TN) favorece

a intervenção médica e nutricional precoces, favorecendo um melhor desenvolvimento para esses pacientes (ACCURSO; SONTAG; WAGENER, 2005; TURCK et al., 2016).

O algoritmo da TN para FC usado no Brasil (IRT/IRT) baseia-se na quantificação do tripsinogênio imunorreativo (IRT), dosado em sangue colhido em papel filtro no teste do pezinho. Mediante dois IRT alterados, é realizado o teste do suor que confirma o diagnóstico se o nível de cloreto estiver maior ou igual a 60 mmol/L, em duas amostras (ATHANAZIO et al., 2017). Há uma disparidade na cobertura da TN para FC entre os estados brasileiros, com os piores resultados ocorrendo nas regiões norte e nordeste (SADIGURSCHI et al., 2022). Estudo realizado na Bahia, revelou um alto percentual de atrasos em várias etapas da TN para FC e a perda de seguimento foi muito frequente (GODOY et al., 2023).

Além das dificuldades de execução de uma TN adequada no Brasil, o algoritmo IRT/IRT apresenta uma sensibilidade de 75%, com um alto índice de testes falso-positivos e seus resultados negativos não excluem o diagnóstico de FC (ATHANAZIO et al., 2017; FARRELL; ROCK; BAKER, 2020). Apesar da TN para FC ter sido implantada em todos os estados brasileiros após 2013, é provável que o diagnóstico da FC em estágios avançados e óbitos sem o diagnóstico ainda aconteçam no país, devido ao funcionamento inadequado e aos resultados falso negativos da TN. Nessas situações, o diagnóstico de FC pode ser desafiador porque a idade de início e a gravidade dos sintomas podem diferir muito a depender do grau de disfunção da CFTR (FARRELL et al., 2017).

Diante dessas situações, a suspeita clínica da doença ainda possibilita a realização de um número significativo de diagnósticos de FC e o conhecimento dos principais fenótipos de apresentação da doença auxiliam nessa vigilância. A diversidade de genótipos pode contribuir para a ocorrência de variantes menos comuns associadas a fenótipos não clássicos, e o desconhecimento dessas manifestações podem dificultar o diagnóstico da FC (BRENNAN; SCHRIJVER, 2016). Sendo assim, faz-se necessário conhecer as características fenotípicas de apresentação da doença relacionadas aos genótipos mais comuns em cada localidade. Isto favorecerá o diagnóstico clínico precoce, em caso de falha da TN, uma melhor condução clínica dos pacientes e planejamento adequado de políticas de saúde.

Associado a um diagnóstico precoce, o sucesso do tratamento também está relacionado a um bom estado nutricional. Esse por sua vez, está associado a uma melhor função pulmonar e maior sobrevida em pacientes com FC (TURCK et al., 2016). Fatores como a baixa adesão às recomendações terapêuticas, a sobrecarga gerada pela dinâmica do tratamento e o baixo nível socioeconômico podem favorecer resultados clínicos ruins (MIELUS; SANDS; WOYNAROWSKI, 2022).

As crianças com situações familiares ou sociais complexas podem não ter acesso suficiente a alimentos, suplementos nutricionais ou medicamentos. No Brasil, nem todas as medicações e suplementos nutricionais necessários ao tratamento para FC são distribuídas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em todos os estados, o que torna a adesão ao tratamento dependente do poder socioeconômico dos pacientes. A exemplo disso, podemos citar as formulações de polivitamínicos específicos para pacientes com FC. O fornecimento desses suplementos é irregular ou não ocorre em muitos estados brasileiros, devido ao custo elevado e trâmites burocráticos para sua importação. Em Sergipe, nenhuma apresentação de vitamina lipossolúvel é fornecida pelo estado. Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi descrever o perfil clínico, genético e nutricional de pacientes com FC de Sergipe.

2 CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico da fibrose cística

A primeira menção de alterações clínicas que poderiam estar associadas à FC baseia-se num provérbio irlandês do final do SÉCULO XV que diz: "Ai daquela criança que tem gosto salgado quando beijada na testa. Ela está enfeitiçada e logo morrerá". As crianças com essa característica eram consideradas acometidas pelo "mau-olhado" e deveriam acabar morrendo por essa causa. No final do século XVI e durante o século XVII, foram realizadas as primeiras descrições anatomopatológicas de crianças com histórico de desnutrição, retardo de crescimento, febre prolongada, vômitos, e cuja causa da morte foi atribuída a uma doença que provocava a fibrose e endurecimento do pâncreas (NAVARRO, 2016).

O professor suíço, Guido Fanconi, em 1936, publicou o relato de caso de duas crianças com achados de autópsia que demonstravam, pela primeira vez, a associação de bronquiectasias e formação de cistos e fibrose do pâncreas (BARBEN, 2021). Dois anos após, Dorothy Hansine Andersen foi a primeira a publicar um grande estudo clínico-patológico, com 49 crianças com fibrose pancreática, e a primeira a nomear essa doença apenas como "fibrose cística do pâncreas" distinguindo-a de outras doenças digestivas, como por exemplo a doença celíaca (BARBEN, 2021; NAVARRO, 2016).

Em 1945, o patologista pediátrico Sydney Farber sugeriu tratar-se de uma doença sistêmica, resultante de uma alteração generalizada na produção de muco e propôs o termo "mucoviscidose" para defini-la. No ano seguinte, Dorothy H. Andersen realizou uma série de estudos em familiares de pacientes com FC que permitiram concluir tratar-se de uma doença genética de herança autossômica recessiva (NAVARRO, 2016).

Após uma onda de calor em Nova York, em 1948, Paul di Sant'Agnese descreveu a excessiva perda de sal pelo suor nesses pacientes, e anos após, a técnica para dosagem do cloreto no suor foi aprimorada por Gibson e Cooke, resultando no teste do suor (TS), utilizado até hoje como teste funcional para o diagnóstico da FC (NAVARRO, 2016). Em 1989, Francis Sellers Collins, Lap-Chee Tsui e John Richard Riordan descobriram a primeira e mais frequente variante determinante da FC, que denominaram Delta F508 (p.Phe508del), sendo posteriormente descritas mais de 2000 variantes associadas à doença (ROMMENS et al., 1989; TSUI et al., 1985).

A partir da década de 80, vários estudos foram desenvolvidos para entender a causa do espessamento do muco no organismo (QUINTON, 1983; RICH et al., 1990), para identificação de métodos diagnósticos pela TN (WILCKEN et al., 1983), para aprimorar o tratamento da

insuficiência pancreática exócrina (IP) (OADES et al., 1994) e controle das infecções respiratórias com o uso de antibióticos inalatórios (RAMSEY et al., 1999), além dos avanços na identificação de variantes genéticas que provocavam a doença (ROMMENS et al., 1989).

A compreensão da importância de tratar agressivamente as infecções pulmonares crônicas, de otimizar a desobstrução das vias aéreas, de corrigir os déficits nutricionais, garantiram aos pacientes com FC uma melhora progressiva da expectativa de vida. Em 1950, esses pacientes faleciam com alguns meses de vida, devido a ocorrência de íleo meconial e à desnutrição secundária à IP. Atualmente, essa expectativa é superior a 50 anos nos países desenvolvidos e a insuficiência respiratória secundária à doença pulmonar progressiva é a causa mais comum de morte em indivíduos que não recebem transplante de pulmão (ELBORN, 2016; MEOLI et al., 2021).

Em 1989 um *locus* único no cromossomo 7 foi identificado como gene responsável pela codificação de uma proteína chamada CFTR (KEREM et al., 1989). A CFTR é conhecida por atuar como um canal de cloreto expresso nas glândulas exócrinas de vários sistemas do corpo, onde também regula outros canais iônicos, incluindo o canal epitelial de sódio que desempenha um papel fundamental na absorção de sal. Esta função é crucial para o equilíbrio osmótico do muco e sua viscosidade que é a base da fisiopatologia da FC. Mas a proteína CFTR também regula inúmeras outras vias, como o transporte de bicarbonato, glutatona, tiocianato, células imunes e metabolismo de lipídios. Ela influencia a homeostase do pH do líquido da superfície das vias aéreas, o *clearance* mucociliar e a imunidade inata, levando à infecção crônica e inflamação, todas consideradas como características fisiopatológicas fundamentais da FC (HANSSENS; DUCHATEAU; CASIMIR, 2021).

Nas últimas décadas, as pesquisas se concentraram no desenvolvimento de terapias que corrigem o defeito básico do funcionamento da proteína CFTR, os “moduladores CFTR”. De acordo com seu mecanismo de ação, os moduladores CFTR podem ser classificados como potencializadores (medicamentos que melhoram o fluxo de íons através do canal CFTR já expresso na membrana apical), corretores (drogas que facilitam o dobramento, o processamento e o tráfego da proteína CFTR para a superfície celular), amplificadores (medicamentos que aumentam a expressão do substrato proteico [CFTR mRNA] e, consequentemente, síntese da proteína CFTR), agentes de leitura (drogas que promovem a leitura excessiva ribossômica da terminação prematura códon, permitindo a incorporação de um aminoácido e aumentando a produção de proteínas CFTR) e estabilizadores (drogas que resgatam estabilidade na membrana plasmática a proteína) (MEOLI et al., 2021).

O Ivacaftor é um potencializador da proteína CFTR, utilizado para o tratamento de pacientes com FC e variantes classe III ou IV. Foi o primeiro modulador aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2012 e, no Brasil, está aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e incorporado ao SUS desde setembro de 2019. Outros moduladores também foram incorporados ao SUS, em setembro de 2023: a terapia tripla, composta por 2 corretores da CFTR (elexacaftor e tezacaftor) e um potencializador (ivacaftor), que contemplará pacientes acima de 6 anos com pelo menos uma variante F508del. As novas combinações modificam profundamente a evolução do curso clínico da FC, promovendo melhorias significativas de qualidade de vida, especialmente se iniciadas em crianças pequenas, prevenindo os efeitos irreversíveis da doença (“<https://static.poder360.com.br/2023/09/portaria-ministerio-da-saude-fibrose-cistica-set-2023.pdf>”, [s.d.]; “https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/sociedade/resoc206_ivacaftor_fibrose_cistica_final.pdf”, [s.d.]; MEOLI et al., 2021).

Em Sergipe, os primeiros pacientes identificados pela TN, pela rede privada, receberam o diagnóstico em julho de 2007. Vários pacientes receberam diagnóstico por suspeita clínica ao longo dos anos e só em 2014 a TN foi efetivamente implantada na rede pública de saúde. Em 2013, foi estruturado o centro de referência em FC de Sergipe (CRFC/SE), no Hospital Universitário de Sergipe, responsável pelo acompanhamento multidisciplinar desses pacientes.

Atualmente, o CRFC/SE é a única instituição que realiza a dosagem do cloreto no suor (teste de suor) para o diagnóstico da FC no estado de Sergipe, oferece o sequenciamento do gene CFTR aos pacientes com diagnóstico confirmado, com apoio do Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística (GBEFC), e é responsável pelo programa de TN do estado. Em 2023, a população sergipana com FC correspondia a 68 pacientes cadastrados na farmácia de alto custo responsável pelo fornecimento das medicações incorporadas ao SUS. O nosso centro é responsável pelo acompanhamento de 66 desses pacientes, 11 adultos, 51 crianças e adolescentes e 4 já faleceram. Cerca de 80% dos pacientes com FC em Sergipe serão contemplados pelo tratamento com moduladores da CFTR, 4 já estão em uso de Ivacaftor e 2 da terapia tripla.

2.2 Aspectos genéticos da fibrose cística

A FC afeta aproximadamente 89.000 indivíduos em todo o mundo, sendo a prevalência mais elevada em norte americanos, europeus e australianos. Mais de 30 000 indivíduos residem nos Estados Unidos (EUA), que apresenta uma prevalência semelhante à da União Europeia (7,97 por 100.000 habitantes e 7,37 por 100.000 habitantes, respectivamente) (DICKINSON;

COLLACO, 2021; ONG; RAMSEY, 2023). No Brasil, em 2020, havia 6.122 pacientes diagnosticados com FC, sendo 17,5% (1060) residentes na região nordeste do país ([“http://www.portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2020.pdf”](http://www.portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2020.pdf), [acesso em 22/11/2023]). É uma doença hereditária, autossômica recessiva, multissistêmica, caracterizada pela função reduzida ou ausente da proteína CFTR, causada por variantes do gene CFTR, localizado no braço longo do cromossomo 7. A proteína CFTR codifica um canal de cloreto, expresso na membrana apical das células epiteliais e está envolvida na regulação da água, eletrólitos e bicarbonato na superfície de muitos sistemas orgânicos, incluindo as vias aéreas superiores e inferiores, o intestino, o pâncreas, a árvore biliar, o colo do útero, o ducto deferente e as glândulas sudoríparas. Mais de 2000 variantes do gene CFTR estão descritas na literatura e mais de 700 são causadoras de doenças (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; SAINT-CRIQ; GRAY, 2017).

A condição afeta principalmente os descendentes de europeus, embora a FC tenha sido relatada em todas as raças e etnias (CUTTING, 2015). A variante causadora da FC mais comum é a p.Phe508del (F508del), resultante da deleção de três pares de bases no gene CFTR levando à perda do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína. Sua ocorrência é muito comum nos EUA (85%), entre negros e hispânicos (GRASEMANN; RATJEN, 2023). Em um universo de 142.036 variantes identificadas no mundo, 69,7% são F508del. No Brasil, essa frequência corresponde a 46% das variantes identificadas (DA SILVA FILHO et al., 2021; [“http://cftr2.org”](http://cftr2.org), [acesso 22/11/2023]).

A ocorrência de variantes raras (<1% dos indivíduos) em populações como as da América Latina refletem diversas heranças nativas, africanas e europeias (ONG; RAMSEY, 2023). Uma alta frequência de variantes raras afeta o diagnóstico e a disponibilidade de opções atuais de tratamento com medicamentos modificadores da doença (CASTELLANI; ASSAEL, 2017). Sendo assim, compreender as consequências funcionais das variantes genéticas ao nível das proteínas é fundamental para esclarecer a associação com as manifestações da doença e para definir se uma determinada variante poderia responder a terapias modificadoras da doença. As variantes causadoras da FC têm diferentes implicações no que diz respeito à produção, processamento, expressão e função do CFTR e são agrupadas em seis categorias, com base em seus mecanismos de disfunção e efeitos sobre a proteína (GRASEMANN; RATJEN, 2023; MARSON; BERTUZZO; RIBEIRO, 2016a).

A classificação proposta por DE BOECK; AMARAL, (2016) e modificada por MARSON; BERTUZZO; RIBEIRO, (2016) segue abaixo descrita:

Classe I: não há formação de proteína CFTR funcional. Este grupo pode ser dividido em classes A e B.

IA- Essas mutações causam a ausência da formação do RNA mensageiro e, até agora, não podem ser tratadas com terapia gênica. Exemplos: del 2,3(21kb), c.3120+1G->A.

IB- São as variantes *nonsense*, *frameshift* ou de *splicing* que costumam levar a um códon de parada prematuro, com produção de uma proteína encurtada, o que impede a formação de um RNA mensageiro funcional. Exemplos: p.Gly542*, p.Arg553* e p.Gly637*.

Classe II: são variantes que produzem defeito no processamento da proteína. A proteína CFTR não chega à membrana celular, pois foi degradada antes de atingir a superfície celular por apresentar dobramento e empacotamento incorretos. Desta forma, há um aumento do tempo de permanência da proteína no retículo endoplasmático, levando a uma total degradação pelo controle de qualidade do retículo endoplasmático. A variante mais prevalente em pacientes com FC faz parte dessa classe p.Phe508del. Exemplos: p.Leu206Trp, p.Ser549Thr, p.Ala559Thr, p.Asn1303Lys, p.Arg1066Cys, p.508del e p.Ile507del.

Classe III: defeito na regulação do canal de cloro. São variantes localizadas nos domínios de ligação de nucleotídeos. As proteínas são produzidas, inseridas na membrana celular, no entanto, não respondem à estimulação por AMP cíclico. Desta forma, altera a capacidade de abertura do canal de cloro. Exemplos: p.Gly178Arg, p.Ser549Arg, p.Gly551Asp, p.Gly1244Glu, p.Ser1255Pro.

Classe IV: defeito na condutância do canal de cloro. São variantes localizadas, em sua maioria, nos domínios transmembrana que formam o poro do canal. Ocorre a estimulação por AMP cíclico, no entanto, reduz o fluxo de íons cloro. Isso faz com que menos íons cloreto sejam transportados para fora da célula quando o canal está aberto. Exemplos: p.Arg117His, p.Arg334Trp, p.Arg347Pro, p.Ala455Glu e p.Arg1070Trp

Classe V: redução da síntese proteica. São variantes que produzem uma menor quantidade de canais de cloro funcionantes na membrana plasmática. Costumam localizar-se na região promotora. Exemplos: p.Pro205Ser, p.Ala455Glu, c.2789+5G>A, c.3272-26A>G, c.3849+10KbC>T.

Classe VI: redução da estabilidade proteica. São variantes que reduzem a estabilidade da proteína CFTR, dessa forma são degradadas rapidamente. Exemplos: c.120del23, p.Phe508del.

Essa classificação leva em consideração a gravidade clínica das variantes do CFTR descritas em estudos anteriores (MARSON; BERTUZZO; RIBEIRO, 2016a). Grandes coortes de pacientes portadores de mutações que permitem alguma atividade proteica residual, classes IV, V e VI, demonstraram associação com níveis mais baixos de cloreto no suor, fenótipos leves e suficiência pancreática. Enquanto pacientes com mutações de classe I, II e III em ambos os alelos tendem a ter níveis elevados de cloreto no suor, uma deterioração mais rápida da função respiratória, doença pulmonar mais grave e IP. No entanto, há uma considerável sobreposição fenotípica entre as classes e não é possível prever o desfecho individual com base no apenas genótipo (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; ELBORN, 2016; ONG; RAMSEY, 2023).

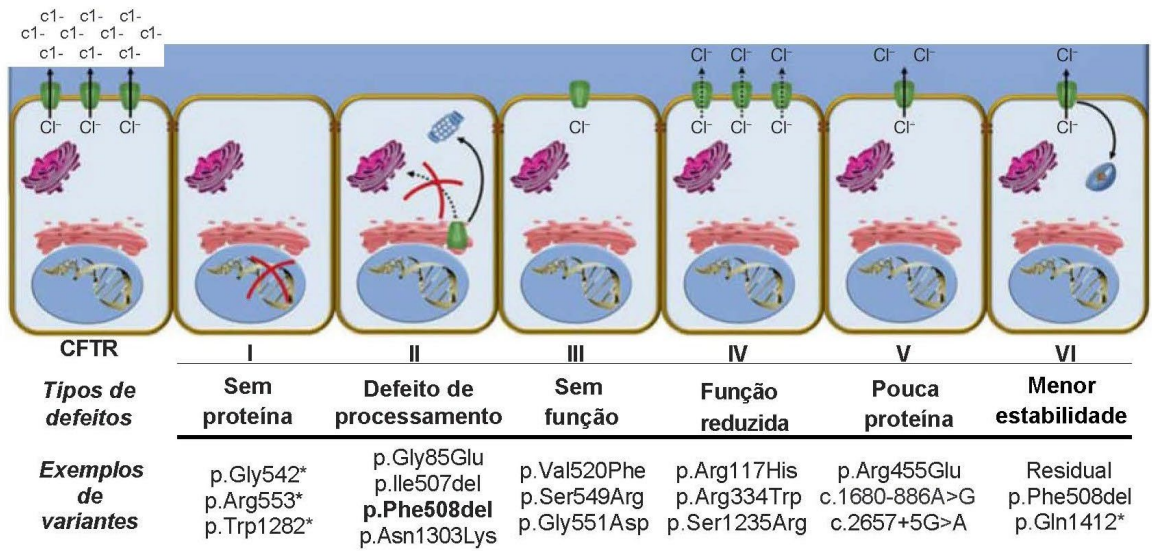


Figura 1. Demonstração das classes de variantes do CFTR e os tipos e defeitos (Adaptada de BAREIL; BERGOUGNOUX, 2020).

Com o propósito de ajudar pacientes, familiares, profissionais de saúde e pesquisadores foi desenvolvido o site *The Clinical and Functional Translation of CFTR* (CFTR2), disponível em <http://cftr2.org>, pelo grupo da *Johns Hopkins University* (Baltimore, MD, EUA), com o apoio da *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF). Nele, constam informações sobre variantes causadoras de FC e suas associações com os resultados de cloreto do suor, função pulmonar, função pancreática e taxa de infecção por *Pseudomonas*. Atualmente estão registradas no CFTR2 804 variantes, com 719 causadoras de FC, 49 variantes de consequência clínica

variável, 11 com significado incerto e 25 não causadoras de FC (última atualização em 07 de abril de 2023) ("<http://cftr2.org>", [acesso em 19/11/2023]).

2.3 Diagnóstico da fibrose cística

O diagnóstico de FC é suspeito em indivíduos com um resultado positivo da TN, em caso de aparecimento de sinais ou sintomas sugestivos da doença ou se houver história familiar imediata de FC (na maioria das vezes irmãos, mas também pode incluir pais ou filhos). O diagnóstico é confirmado quando há evidência de disfunção da proteína CFTR comprovada por um teste funcional (TS, diferencial de potencial nasal ou medida da corrente intestinal). O TS deve ser considerado primeiro, depois a análise genética do gene CFTR e, em seguida, outros testes fisiológicos da CFTR se o diagnóstico ainda for inconclusivo. Todos os indivíduos diagnosticados com FC devem ter um TS e uma análise genética CFTR realizada. Em situações raras, pacientes com TS negativo (cloreto no suor <30 mmol/L) podem ser considerados portadores de FC se outras doenças forem excluídas e os outros testes confirmatórios (testes genéticos e fisiológicos) apoiarem a FC (FARRELL et al., 2017b). Atualmente, os testes da diferença de potencial nasal e da medida da corrente intestinal são internacionalmente padronizados para avaliação da função da proteína CFTR por meio da medida do transporte do cloreto (ATHANAZIO et al., 2017).

Inicialmente a suspeita do diagnóstico da FC era estritamente clínica e ocorria de forma tardia em muitos pacientes. Era comum esses pacientes sofrerem com as consequências da desnutrição e/ou doença pulmonar antes de terem o diagnóstico estabelecido por meio do TS. Outros, talvez 5-10%, morreram sem diagnóstico por desidratação hiponatrêmica/hipoclorêmica, desnutrição proteico-calórica ou doença pulmonar grave (FARRELL; ROCK; BAKER, 2020). O diagnóstico por suspeita clínica da FC está associado a taxas aumentadas de complicações ao longo da infância e adolescência quando comparado ao diagnóstico pela TN (ACCURSO; SONTAG; WAGENER, 2005). É importante identificar a FC nos primeiros dias de vida por meio da TN para intervenção médica e nutricional precoces, com o intuito de proporcionar um desenvolvimento normal. Embora os bebês com FC apresentem um bom estado inicial, eles podem apresentar alterações sutis, como por exemplo distúrbios eletrolíticos e esteatorréia, que requerem monitoramento cuidadoso e intervenções em tempo hábil a fim de garantir uma mudança na evolução natural da doença (TURCK et al., 2016).

Em 1979, foi desenvolvida uma estratégia de TN para a detecção da FC que utilizava a dosagem do IRT em amostras de sangue em papel-filtro, que poderiam ser mensuradas após o

armazenamento durante meses ou mesmo vários anos (CROSSLE; ELLIOT; SMITH, 1979). Essa estratégia foi amplamente estudada e aprimorada no período de 1979 até o início do século 21, quando os programas de TN começaram a se espalhar por muitos países, usando duas dosagens de IRT em momentos diferentes (IRT/IRT) ou a medida da IRT combinada com uma análise do genótipo da FC (IRT/DNA) (TRAVERT; HEELEY; HEELEY, 2020).

O algoritmo de TN para FC usado no Brasil baseia-se na quantificação do IRT em 2 amostras: IRT/IRT. A segunda amostra do IRT deve ser colhida até os 30 dias de vida, tendo em vista que, após esse período, esses níveis reduzem mesmo em pacientes com FC. Frente a duas dosagens positivas, faz-se o TS para a confirmação ou a exclusão da FC. O TS com níveis de cloreto ≥ 60 mmol/l, em duas amostras, confirma o diagnóstico (ATHANAZIO et al., 2017). Em Sergipe, a TN universal para FC, pelo SUS, teve início efetivamente em 2014, e ao final de 2023 já tinha proporcionado o diagnóstico de 27 lactentes com FC (cerca de 3 diagnósticos/ano).

O algoritmo IRT/IRT apresenta alto índice de testes falso-positivos e seus resultados negativos não excluem o diagnóstico de FC (ATHANAZIO et al., 2017; FARRELL; ROCK; BAKER, 2020). Valores de corte flutuantes, em vez de fixos, para o IRT são geralmente necessários com base nas variações sazonais e de lote reagente (KLOOSTERBOER et al., 2009). Outros países utilizam protocolos diferentes como o IRT seguido da determinação do genótipo: IRT/DNA, com níveis mais baixos de IRT como ponto de corte para o segundo nível (etapa DNA), atingindo uma sensibilidade muito melhor do que os 75% identificados com o protocolo IRT/IRT. Por outro lado, os custos mais elevados do protocolo IRT/DNA e o aumento da detecção de portadores de apenas uma variante genética motivaram a utilização de um protocolo com 2 dosagens de IRT e em seguida a determinação do genótipo, o IRT/IRT/DNA. Essa modificação do algoritmo reduz custos e detecta menos portadores de variantes únicas, mas retarda o diagnóstico e não melhora a sensibilidade. Sendo assim, esses e outros algoritmos como os que utilizam a proteína associada à pancreatite (PAP) e outros testes complementares precisam ser investigados mais profundamente, com o intuito de atingir melhor valor preditivo positivo e custo viável (FARRELL; ROCK; BAKER, 2020).

É provável que o diagnóstico da FC em estágios avançados da doença e óbitos por essa causa, sem o diagnóstico, ainda aconteçam em algumas regiões do país, devido ao funcionamento inadequado da TN e aos resultados falso negativos. Nessas situações, o diagnóstico de FC pode ser desafiador porque a idade de início e a gravidade dos sintomas podem diferir muito a depender do grau de disfunção da CFTR (FARRELL et al., 2017).

A análise genética do CFTR para identificação de variantes patogênicas associadas à FC, pode ser realizada por meio de pesquisa de variantes específicas (isoladas ou em painéis previamente determinados de acordo com a incidência das variantes em cada região), ou pelo sequenciamento do gene CFTR utilizando o sequenciamento de nova geração (NGS). O NGS é uma tecnologia de sequenciamento de DNA paralelo profundo, de alto rendimento e massivo, que se tornou popular durante a última década para sequenciamento genético e genômico. O ensaio NGS foi projetado para sequenciar todas as regiões codificadoras, limites íntron/éxon e regiões intrônicas selecionadas. O *software* de análise de dados foi projetado para mascarar grande parte dos dados de sequência e revelar apenas as variantes pré-determinadas causadoras de FC no gene CFTR, conforme caracterizado pelo projeto CFTR2 (FARRELL; ROCK; BAKER, 2020).

2.4 Aspectos clínicos da fibrose cística

As formas de doença relacionadas à disfunção da CFTR são amplamente heterogêneas em gravidade, evolução e manifestações clínicas, sendo a doença pulmonar possivelmente a mais variável em sua expressão (CASTELLANI; ASSAEL, 2017). Embora a FC seja uma doença monogênica e hereditária, a sua alta variabilidade fenotípica é determinada pela grande diversidade de mutações do gene CFTR, pela interação com outros genes modificadores e com fatores ambientais (BUTNARIU et al., 2021).

A perda da função da proteína CFTR altera a hidratação e a concentração de pH nos ductos exócrinos, levando à obstrução e dilatação das glândulas exócrinas de vários órgãos (pâncreas, ductos biliares, vasos deferentes, vias aéreas), promovendo destruição e fibrose (ONG; RAMSEY, 2023). O quadro clínico clássico da FC é caracterizado principalmente pela IP associada à doença pulmonar obstrutiva crônica e o aumento da concentração de cloro no suor devido à absorção prejudicada de cloreto nos ductos das glândulas sudoríparas (CASTELLANI; ASSAEL, 2017). As manifestações incluem infecções recorrentes dos seios da face e pulmonares, esteatorréia e desnutrição, que em sua forma mais grave se apresenta como deficiência de crescimento (DICKINSON; COLLACO, 2021).

Nos pulmões, a disfunção da CFTR resulta em múltiplas consequências para a hidratação das secreções brônquicas, limpeza mucociliar, favorece a retenção do muco, prejudica a imunidade inata, além de predispor ao aumento da inflamação celular intrínseca. O impacto relativo dessas alterações pode mudar com a idade e a progressão da doença (ELBORN, 2016).

A persistência do processo obstrutivo, inflamação e infecções frequentes levam ao desenvolvimento de danos estruturais nos pulmões (bronquiectasias) (GRASEMANN; RATJEN, 2023). É comum que esses pacientes apresentem exacerbações pulmonares frequentes por vírus, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Burkholderia cepacia*, anaeróbios e eventualmente por fungos. Essas infecções crônicas contribuem muito para a deterioração da função pulmonar, redução da qualidade de vida, aumento da necessidade de transplante pulmonar e é a principal causa de óbito em pacientes com FC (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; GRASEMANN; RATJEN, 2023).

As exacerbações pulmonares são episódios em que há aumento dos sintomas de infecção pulmonar crônica, principalmente tosse e produção de escarro. Eles estão associados a piora da dispneia, fadiga, baixa tolerância ao exercício, redução do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), redução do apetite, perda de peso e sintomas sistêmicos associados a uma resposta inflamatória de fase aguda. A febre geralmente não é observada nos episódios de exacerbação, que geralmente se desenvolvem ao longo de vários dias e são diagnosticadas com base em sintomas clínicos, alterações da função pulmonar e da saturação de oxigênio. Suporte nutricional, oxigenoterapia e suporte ventilatório não invasivo podem ser necessários nesses períodos (DICKINSON; COLLACO, 2021; ELBORN, 2016).

No pâncreas, as secreções espessadas causam destruição pancreática e reposição gordurosa do órgão levando à IP, presente ao nascimento em 60-80% dos pacientes. Os indivíduos afetados apresentam má digestão de proteínas, gordura e carboidratos, que resulta em déficit de crescimento e desnutrição (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; DICKINSON; COLLACO, 2021; ONG; RAMSEY, 2023). Em pacientes com variantes mais leves (classes IV a VI), a IP pode se desenvolver mais tarde na vida ou nunca ocorrer e eles apresentam um risco maior de pancreatite aguda (ELBORN, 2016; GRASEMANN; RATJEN, 2023). Outros sintomas gastrointestinais comuns podem incluir a síndrome obstrutiva do intestino distal (DIOS), a constipação crônica, o prolapso retal e doença hepática relacionada à FC. As manifestações clínicas da doença hepática incluem colestase, colelitíase, esteatose, lesões focais de fibrose, cirrose biliar em 10% dos pacientes, hipertensão portal e doença hepática terminal em casos mais graves (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; DICKINSON; COLLACO, 2021; ELBORN, 2016; GRASEMANN; RATJEN, 2023; ONG; RAMSEY, 2023).

Algumas manifestações estão mais relacionadas a faixa etárias específicas. Durante o período neonatal podem ocorrer icterícia prolongada secundária à estase biliar ou obstrução do ducto biliar, a doença hemorrágica do recém-nascido devido à deficiência de vitamina K e o íleo meconial (20% dos recém-nascidos com FC). Durante a primeira infância, é comum os

indivíduos apresentarem a síndrome de depleção de sal caracterizada por alcalose metabólica hiponatrêmica, hipoclorêmica, hipocalêmica (síndrome de pseudo- Bartter) e edema associado a acrodermatite devido à hipoproteïnemia por má absorção. Os achados respiratórios típicos estão presentes em crianças mais velhas, adolescentes e adultos e incluem sinusite, bronquite ou pneumonias recorrentes, asma que responde pouco ao tratamento padrão, polipose nasal ou baqueteamento digital no exame físico, bem como bronquiectasia pulmonar (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; DICKINSON; COLLACO, 2021; ELBORN, 2016; GRASEMANN; RATJEN, 2023; ONG; RAMSEY, 2023).

Na adolescência e vida adulta, são comuns os diagnósticos de infertilidade nos homens (98% apresentam azoospermia obstrutiva secundária à ausência congênita bilateral dos canais deferentes), o diabetes relacionado à FC (geralmente após os 10 anos de idade, acomete 20% dos adolescentes e cerca de 50% dos adultos) e a doença óssea relacionada à FC (10-15% dos pacientes apresentam baixa densidade mineral óssea e aumento do risco de fraturas). (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; DICKINSON; COLLACO, 2021; ELBORN, 2016; GRASEMANN; RATJEN, 2023; ONG; RAMSEY, 2023). Alguns estudos referem que os pacientes com FC apresentam um risco aumentado de câncer de intestino na vida adulta, assim como de trato biliar, esôfago e estômago (BILLINGS et al., 2014; MAISONNEUVE et al., 2013).

Espera-se que a triagem neonatal reduza, mas não elimine, as apresentações clínicas tardias, dada a taxa esperada de falsos negativos associados à triagem. Os médicos devem incluir a FC no diferencial de infecções bacterianas respiratórias recorrentes inexplicáveis (pneumonia, bronquite, tosse persistente e/ou sinusite) e/ou retardo de crescimento (DICKINSON; COLLACO, 2021).

2.5 Aspectos nutricionais da fibrose cística

Uma manifestação precoce da FC é o *faltering growth*, que ocorre devido à baixa ingestão de nutrientes, a alterações digestivas e absorptivas do trato gastrointestinal, gasto energético elevado ou pela associação de todos esses fatores (YEN; QUINTON; BOROWITZ, 2013). Além desses fatores, o estado nutricional pode sofrer outras interferências que são difíceis de ajustar e contribuem para resultados clínicos ruins, como por exemplo: a baixa adesão às recomendações terapêuticas, a sobrecarga gerada pela dinâmica do tratamento e o baixo nível socioeconômico. (MIELUS; SANDS; WOYNAROWSKI, 2022).

O crescimento e o estado nutricional devem ser monitorados como parte dos cuidados de rotina, incluindo avaliações periódicas das medidas antropométricas tais como: peso,

comprimento ou altura e índice de massa corpórea (IMC), como também do estágio puberal. O objetivo é obter um índice de peso para estatura (P/E) igual ou superior ao percentil 50 em crianças com menos de 2 anos de idade e IMC para idade (IMC/I) igual ou superior ao percentil 50 para crianças com mais de 2 anos. A justificativa para esse objetivo é que o melhor estado nutricional está associado a uma melhor função pulmonar e maior sobrevida em pacientes com FC (TURCK et al., 2016). Atenção especial deve ser dispensada à nutrição e ao crescimento em 3 momentos específicos: os primeiros 12 meses após o diagnóstico, os primeiros 12 meses de vida para bebês diagnosticados no pré-natal ou ao nascimento, e o período de crescimento peripuberal. (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; MIELUS; SANDS; WOYNAROWSKI, 2022). Um estudo epidemiológico descritivo, realizado em muitos pacientes de vários centros de referência dos EUA, relatou que um maior índice de P/I aos 4 anos de idade está associado a melhor função pulmonar, melhor metabolismo da glicose, menos exacerbações pulmonares e melhor sobrevivência (YEN; QUINTON; BOROWITZ, 2013).

Embora o alvo nutricional dos pacientes com FC seja semelhante ao de crianças bem nutridas sem FC, essa continua sendo uma meta muito desafiadora. Apesar do monitoramento rigoroso e da orientação nutricional adequada, o percentil de IMC/I continua diminuindo com o avanço da idade. As necessidades energéticas em crianças com FC são de 110% a 200% das necessidades energéticas para a população saudável de idade, sexo e tamanho semelhantes (TURCK et al., 2016). As necessidades energéticas variam muito entre indivíduos devido à etiologia multifatorial da desnutrição na FC: ingestão calórica insuficiente, pouco apetite, má digestão e/ou má absorção de nutrientes (inflamação intestinal, supercrescimento bacteriano no intestino delgado, baixa produção de bicarbonato), a variante genética subjacente, o sexo, o estágio puberal, a idade, aumento do trabalho respiratório e as consequências metabólicas da infecção crônica, a função pulmonar, hospitalizações, doença hepática e diabetes relacionados à FC (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; TURCK et al., 2016).

Sendo assim, todas as equipes multidisciplinares de FC devem ter suporte nutricional especializado para gerenciar as consequências da IP, a redução da ingesta calórica e aumento da taxa metabólica, além de suporte psicossocial. (ELBORN, 2016; LUSMAN; SULLIVAN, 2016). As crianças com situações familiares ou sociais complexas podem não ter acesso suficiente a alimentos, suplementos enterais ou medicamentos. Além disso, a imagem corporal afeta os comportamentos alimentares, principalmente em meninas adolescentes que tendem a superestimar seu peso e têm medo de ganhar peso quando orientadas a aumentar a ingestão calórica (LUSMAN; SULLIVAN, 2016).

Algumas ferramentas podem ser utilizadas para alcançar alvo nutricional como: a terapia de reposição de enzimas pancreáticas (TREP), a suplementação oral (vitaminas e minerais, além de bebidas com alto teor proteico-calórico), aconselhamento dietético, tratamento comportamental, educação dos pais e pacientes sobre nutrição, farmacoterapia (incluindo estimulantes de apetite e moduladores CFTR) e a nutrição enteral (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; MIELUS; SANDS; WOYNAROWSKI, 2022; TURCK et al., 2016).

2.5.1 Terapia de reposição enzimática

A TREP, reposição de lipase, amilase e protease, é segura, eficaz e deve ser iniciada assim que a IP for diagnosticada, reduzindo a esteatorreia, permitindo a ingestão normal de gordura na dieta e promovendo uma melhora do ganho de peso. A dosagem é baseada em unidades internacionais (UI) de lipase, não deve exceder 2.500 UI por quilo a cada refeição (UI/kg/refeição) e a metade da dose utilizada em uma refeição é recomendada para os lanches. A dose máxima diária é 10.000 UI/Kg/dia pois doses maiores, por tempo prolongado, aumentam o risco de desenvolvimento de colonopatia fibrosante (BRENNAN; SAIF, 2019; LUSMAN; SULLIVAN, 2016).

Encontrar a dose adequada da TREP pode ser um desafio pela variedade de respostas individuais. Sua eficácia deve ser avaliada pela melhora dos sintomas, incluindo a análise da consistência das fezes, perda de gordura visível ou gotículas oleosas nas fezes e pelo ganho ponderal. Os pacientes que não melhoram com a TREP devem ser cuidadosamente reavaliados quanto à adesão ao tratamento, doses e horários de administração em relação às refeições. A restrição de gordura na dieta desses pacientes não é recomendada e se faz necessário a realização de um recordatório alimentar a cada consulta, a fim de determinar um equilíbrio cuidadoso entre a quantidade de gordura ingerida e necessária e a dose de TREP utilizada (BRENNAN; SAIF, 2019).

2.5.2 Vitaminas

Além do comprometimento do ganho pômdero-estatural, os pacientes com FC apresentam risco de desenvolver deficiência de vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K) devido à IP, à doença hepática e à má absorção intestinal. Embora ocorra em 10 a 35% das crianças com IP, as deficiências vitamínicas geralmente são assintomáticas. A CFF recomenda monitoramento dos níveis de vitaminas lipossolúveis e sua suplementação em todos os bebês e crianças com FC (mesmo aqueles com valores laboratoriais normais e aqueles com suficiência pancreática), começando no momento do diagnóstico (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; TURCK

et al., 2016). Os níveis de vitaminas lipossolúveis devem ser dosados cerca de 3-6 meses após o início do tratamento e após, anualmente. Quando a deficiência bioquímica é detectada, apesar da suplementação vitamínica adequada, má adesão ou má absorção de suplementos deve ser descartada antes de ajustar a dosagem (TURCK et al., 2016).

A vitamina A contribui para a visão, integridade das células epiteliais, função imunológica e crescimento. Sua deficiência pode causar cegueira noturna, alterações na pele e comprometimento do sistema imunológico, o que favorece aumento das exacerbações pulmonares e piora da função pulmonar. A ingestão excessiva de vitamina A pode resultar em perda mineral óssea e hepatotoxicidade. É recomendado iniciar o uso do retinol com uma dose baixa e aumentar a dose de acordo com o nível sérico, após atingir níveis séricos normais e monitorar anualmente. Os níveis séricos de vitamina A não devem ser avaliados durante a fase aguda da infecção, quando as concentrações séricas de retinol caem em resposta à inflamação. O betacaroteno é um precursor da vitamina A e, diferente do retinol pré-formado, está sujeito a controle de *feedback* negativo sendo o seu uso mais seguro e eficaz. A potencial toxicidade da vitamina A é uma preocupação e é importante avaliar sua ingestão alimentar ao determinar a dosagem do suplemento. Além disso, o risco da hipervitaminose A é maior com formulações miscíveis e solúveis em água do que com suplementos à base de óleo (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; TURCK et al., 2016).

A vitamina D é importante para o metabolismo do cálcio e para a mineralização óssea, bem como para imunidade inata e função muscular. Sua deficiência pode resultar em osteoporose e aumento do risco de infecção e é muito comum entre indivíduos com FC, apesar das recomendações do CFF (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; TURCK et al., 2016).

A vitamina E é um antioxidante nas membranas celulares. Sua deficiência pode causar defeitos cognitivos, neuropatia periférica, ataxia, retinopatia, anemia hemolítica e imunidade reduzida. As necessidades individuais de vitamina E aumentam com estresse oxidativo durante exacerbações pulmonares da FC e com o envelhecimento. O excesso de vitamina E é raro, mas altas doses de vitamina E podem inibir a agregação plaquetária e predispor a coagulopatia e acidente vascular cerebral hemorrágico (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; TURCK et al., 2016).

A vitamina K é um cofator importante necessário para a atividade de muitas proteínas, incluindo a protrombina e proteínas relacionadas ao metabolismo ósseo. Sua deficiência provoca coagulopatia e alterações ósseas e tem sido atribuída à má absorção de gordura, uso prolongado de antibióticos e doença hepática. Não há relatos de toxicidade por excesso de vitamina K. Pode ser avaliada medindo as concentrações séricas de vitamina K, PIVKA-II (proteína induzida pela ausência de vitamina K) e osteocalcina subcarboxilada, mas esses

marcadores geralmente não são utilizados na prática clínica de rotina devido ao custo. O tempo de protrombina pode ser medido, mas é insensível, só se tornando elevado em casos graves de deficiência (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; TURCK et al., 2016).

Alguns estudos compararam os níveis séricos de vitaminas lipossolúveis de pacientes que receberam reposição com polivitamínicos específicos para pacientes com FC. Essas apresentações utilizaram veículos diversos, desde matrizes lipídicas modificadas a vitaminas miscíveis em água, cuja proposta seria uma melhor absorção comparada às vitaminas convencionais associada à praticidade de consumo de vários micronutrientes em um produto único. Porém, os resultados demonstram índices altos de deficiência de vitaminas A, D, e E, (BERTOLASO et al., 2014; GONZÁLEZ JIMÉNEZ et al., 2015; LEPAGE et al., 2002). Em pacientes com FC, um suplemento de vitamina D à base de lipídios pode não ser tão eficaz no aumento dos níveis séricos de vitamina D devido à má absorção de gordura (DALEY et al., 2019; GROSSMANN; TANGPRICHA, 2010). Estudo realizado em adultos com FC, demonstrou que o colecalciferol é melhor absorvido quando o pó é utilizado como veículo em comparação com um veículo oleoso (HERMES et al., 2017).

Quanto às vitaminas solúveis em água (ácido fólico, vitamina B12 e vitamina C) sua deficiência é rara na FC não complicada. A recomendação de suplementação diária de 400 mcg de ácido fólico está indicada apenas no período pré-concepcional e durante todo o primeiro trimestre da gestação para prevenir defeitos do tubo neural. A deficiência de vitamina B12 pode ocorrer em pacientes que foram submetidos a extensa ressecção do íleo terminal relacionada a complicações do íleo meconial. Alguns precisarão de tratamento vitalício com 100 mg de B12 por mês, administrada por via parenteral. A suplementação de vitamina C pode ser necessária para aqueles em risco de deficiência devido à baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina C (especialmente vegetais e frutas). Nestes casos, devem ser fornecidas orientações dietéticas, e se a deficiência persistir, um suplemento de vitamina C é apropriado (TURCK et al., 2016).

2.5.3 Minerais

A oferta adequada de minerais também é muito importante para a manutenção de um bom estado nutricional dos pacientes com FC. É comum a necessidade de reposição de sal, cálcio, ferro, zinco e selênio como consequência do aumento da sudorese, má absorção intestinal e inflamação crônica. A perda excessiva de sal pela pele pode gerar desidratação hiponatrêmica em todas as idades. Existe risco de perda de sódio em ambientes quentes, na ocorrência de febre, taquipneia e em caso de perda de líquidos devido a diarreia, vômito ou por estomia. A deficiência de sódio pode ser um problema particular para bebês devido ao baixo

teor de sódio nos alimentos habitualmente ofertados nesse período da vida (leite materno e fórmulas infantis). Tendo em vista o risco de comprometimento do crescimento, as diretrizes americanas recomendam a suplementação rotineira de cloreto de sódio para todos os lactentes com FC, até um máximo de 4 mmol/kg de peso corporal/dia, adicionados à água ou fórmula e administrado em pequenas porções ao longo do dia. Na maioria dos casos, a suplementação com 1 a 2 mmol/kg de peso corporal /dia é suficiente para corrigir a deficiência, mas é necessário levar em consideração o clima e perdas de sódio para a adequação de dose. Para criança mais velhas e adultos é incentivada uma ingestão maior de sal na dieta habitual e em indivíduos ativos em ambientes quentes pode-se considerar as cápsulas de sal e bebidas esportivas eletrolíticas (TURCK et al., 2016) .

O zinco é importante em muitas reações enzimáticas, para a saúde pulmonar e particularmente no crescimento. A deficiência pode resultar em falta de apetite, déficit de crescimento, atraso da maturação sexual, problemas oculares e aumento da suscetibilidade a infecções (TURCK et al., 2016). Indivíduos com FC apresentam risco aumentado de deficiência de zinco, pois a má absorção de gordura afeta negativamente a sua absorção. Como a deficiência de zinco pode ocorrer com níveis normais de zinco no plasma, a CFF recomenda suplementação empírica de zinco por 6 meses em indivíduos com FC que apresentam baixa estatura ou retardo de crescimento (LUSMAN; SULLIVAN, 2016).

O cálcio, importante para a saúde óssea, pode ser escasso em pessoas com FC devido à deficiência de vitamina D, baixa ingestão de cálcio na dieta, má absorção intestinal e aumento da perda endógena de cálcio fecal. A ingestão de cálcio deve ser avaliada pelo menos anualmente, e mais frequentemente em crianças com taxa de crescimento anormal, estagnação ou perda de peso. Atualmente, nenhum teste simples do status de cálcio está disponível na prática clínica, sendo o melhor controle a checagem do consumo da ingestão dietética recomendada. Aqueles com ingestão de cálcio abaixo do ideal devem aumentar a ingestão dietética de cálcio, principalmente laticínios como queijo e se necessário, podem ser administrados suplementos de cálcio (TURCK et al., 2016).

A deficiência de ferro é comum em pessoas com FC e pode estar associada a uma função pulmonar ruim e redução do apetite em crianças. O monitoramento dos níveis de ferro é prejudicado pela interferência das infecções nos níveis de ferritina e transferrina; os receptores de transferrina sérica não são afetados pela inflamação e são, portanto, uma medida mais precisa de nível de ferro, mas nem sempre disponível (TURCK et al., 2016).

2.5.4 Terapia nutricional

O suporte nutricional deve ser adaptado a cada indivíduo, levando em consideração idade, condições nutricionais, suficiência pancreática, ambiente doméstico, crenças alimentares religiosas, culturais e preferências alimentares. Um declínio acentuado ou achatamento da curva poderia ser considerado um sinal de dificuldade de crescimento, exceto nos primeiros 2 anos de vida e na puberdade, quando o cruzamento das curvas percentuais pode ser normal (TURCK et al., 2016).

Modificação da dieta e/ou uso de suplementos energético-proteico completos por via oral estão indicados em menores de 2 anos com peso e comprimento entre o percentil 10 e 50, entre 2 e 18 anos se IMC/I entre percentil 10 e 50, ou perda de peso nos 2 -4 meses anteriores, ou ausência de ganho ponderal nos últimos 2 meses. A alimentação por sonda enteral ou gastrostomia está indicada em caso de desnutrição persistente, peso e comprimento abaixo do percentil 10 em menores de 2 anos e IMC abaixo do percentil 10 entre 2 e 18 anos, ou perda de peso de 2 pontos percentuais desde última visita associado a retardo de crescimento (TURCK et al., 2016).

A nutrição enteral deve ser considerada precocemente como um meio para atingir as metas de crescimento e nutrição em pacientes com FC. Geralmente, recomenda-se alimentação contínua durante a noite para não atrapalhar a alimentação oral durante o dia. A administração pode ocorrer por sonda nasogástrica, gastrostomia, ou tubos jejunais. As sondas nasogástricas são apropriadas para uso de curto prazo e seu uso crônico pode provocar desconforto, tosse ou presença de pólipos nasais. As sondas de gastrostomia são a primeira escolha como via alternativa de alimentação para os pacientes com FC. Podem ser colocadas cirurgicamente, por via endoscópica ou através de radiologia intervencionista e permitem alimentação em bolus ou contínua. As sondas jejunais ou gastrojejunais podem ser consideradas para pacientes com doença do refluxo gastroesofágico grave ou gastroparesia, mas requerem alimentações contínuas e podem ser difíceis de manejar (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; TURCK et al., 2016).

2.6 Tratamento da fibrose cística

O tratamento da FC é multidisciplinar e deve ser disponibilizado, preferencialmente, em centros especializados com acesso a toda a equipe multiprofissional necessária. Esta abordagem contribui para melhora nutricional e da função pulmonar, redução da prevalência de infecções crônicas e aumento da expectativa de vida (CASTELLANI; ASSAEL, 2017).

Durante muitos anos o tratamento da FC consistiu no monitoramento das complicações da doença: desnutrição, diabetes relacionado a FC, hepatopatia pela FC, doença óssea, doença pulmonar crônica e suas exacerbações (ONG; RAMSEY, 2023). Além do manejo nutricional com dieta hipercalórica, reposição de enzimas pancreáticas e vitaminas lipossolúveis, muitos tratamentos são direcionados ao manejo da doença pulmonar (GRASEMANN; RATJEN, 2023).

O tratamento da doença pulmonar consiste na remoção das secreções espessas por meio de técnicas de desobstrução das vias aéreas, nebulizações para redução da viscosidade do muco, uso de antibióticos nebulizados, orais e endovenosos para controle das infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e demais bactérias comuns a esses pacientes, com o intuito de reduzir o dano pulmonar progressivo (CASTELLANI; ASSAEL, 2017). Até recentemente, nenhuma terapia direcionada para a restauração da função CFTR estava disponível (CASTELLANI; ASSAEL, 2017).

As terapias moduladoras da CFTR atuam por 2 mecanismos para melhorar a sua função. Potencializadores, como o ivacaftor, que proporcionam a abertura do canal de cloro e favorecem a passagem do cloreto e bicarbonato através da membrana celular. Corretores, como Lumacaftor, Tezacaftor e Elexacaftor, que melhoram a quantidade de canais na superfície celular, ajudando a dobra da proteína corretamente e permitindo o transporte para a superfície celular. Variantes graves, como F508del precisam de potenciadores e corretores para melhorar a quantidade de canais formados e sua função. Atualmente, quatro moduladores são aprovados por agências reguladoras de medicamentos dos EUA, da Europa e do Brasil. A elegibilidade para cada tratamento depende das variantes presentes no gene CFTR. O ivacaftor está disponível em monoterapia, enquanto lumacaftor-ivacaftor, tezacaftor-ivacaftor e elexacaftor-tezacaftor- ivacaftor estão disponíveis como combinações (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; GRASEMANN; RATJEN, 2023; ONG; RAMSEY, 2023).

A combinação tripla de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor demonstrou melhorar a função pulmonar, o IMC e a qualidade de vida em crianças e adultos com FC com pelo menos um alelo da variante F508del (BARRY; TAYLOR-COUSAR, 2021). Em candidatos a transplante de pulmão elegíveis para essa terapia, a rápida melhora após o início do tratamento promove uma redução na carga de tratamento e o transplante pulmonar pode ser adiado com segurança na maioria dos pacientes (MARTIN et al., 2022). Embora sejam medicações que demonstram eficácia e segurança a curto prazo, faz-se necessária uma avaliação contínua desses resultados. Além disso, outros problemas e comorbidades inerentes ao aumento da longevidade surgirão e exigirão o gerenciamento de cuidados preventivos (BARRY; TAYLOR-COUSAR, 2021).

Questões importantes a serem abordadas na era da terapia moduladora incluem quais manifestações da doença são potencialmente reversíveis e qual será a necessidade de terapias adicionais para o tratamento dos sintomas. A redução da carga de tratamento é um alvo terapêutico muito almejado pelas pessoas com FC, mas não se sabe os efeitos a longo prazo da interrupção dos tratamentos sintomáticos. Outro aspecto que merece atenção é a necessidade de desenvolver terapias para pessoas com FC que não são elegíveis para o uso dos moduladores, como os pacientes com variantes de códons de parada (classe I) (GRASEMANN; RATJEN, 2023).

2.7 Adesão ao tratamento da fibrose cística

A FC necessita de um regime terapêutico amplo e complexo, que pode incluir o uso de broncodilatadores, mucolíticos, antibióticos, suplementos vitamínicos, TREP, insulina, moduladores da proteína CFTR, além modificações dietéticas e sessões diárias de fisioterapia respiratória (ABBOTT; HART, 2005). O esquema terapêutico desses pacientes tem, em média, sete componentes, sendo necessário pelo menos 3 horas diárias para sua execução, o que dificulta a adesão (SAWICKI; SELLERS; ROBINSON, 2009).

Ter uma doença que limita a vida, apresenta piora progressiva dos sintomas, com uma carga muito alta de cuidados pode afetar o comportamento dos pacientes e resultar em sofrimento psíquico. Em geral, esse o sofrimento afeta a adesão ao tratamento e está relacionado a um desfecho negativo da doença. Pode contribuir para um aumento das exacerbações pulmonares e internações hospitalares, culminando em uma qualidade de vida ruim. As pessoas com FC e suas famílias precisam lidar com o crescimento, a adolescência e os desafios da idade adulta, mantendo um tratamento complexo. O apoio das equipes de tratamento da FC, incluindo médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, psicólogos, assistentes sociais e outros profissionais, é crucial para ajudar as famílias a otimizar o tratamento, mantendo a melhor saúde e qualidade de vida possíveis.(ELBORN, 2016).

A falta de adesão ao tratamento também tem grande impacto sobre os gastos em saúde: aumenta as internações hospitalares e domiciliares, prolonga o tempo de internação, eleva a frequência de exacerbações pulmonares, contribui para a piora da função pulmonar e óbito precoces. A taxa geral de adesão ao tratamento na FC varia de 31 a 79% e múltiplos fatores influenciam esses resultados: supervisão parental, gravidade da doença, vínculo com a equipe de saúde, idade, percepção de repercussões da não adesão, prioridades que competem com a adesão, sexo, esquecimento, preocupações com privacidade, entre outros (NARAYANAN et al., 2017; ODDLEIFSON; SAWICKI, 2017; QUITTNER et al., 2014; VERMEIRE et al.,

2001). No Brasil, alguns estudos avaliaram a adesão ao tratamento em FC e encontraram taxas que variaram de 59 a 83,2% (BONFIM et al., 2020; DALCIN et al., 2007; FEITEN et al., 2016; FLORES et al., 2013). Uma maior adesão às terapias de FC pode favorecer uma melhor evolução da doença e otimizar os resultados dos pacientes. Os profissionais de saúde e os gestores públicos devem elaborar intervenções centradas no paciente e habilitadas pelo cuidador para melhorar a adesão (NARAYANAN et al., 2017).

3 CAPÍTULO II – OBJETIVOS

- 1 Descrever o fenótipo dos pacientes com FC, no momento do diagnóstico, em Sergipe (Capítulo IV).
- 2 Identificar o genótipo dos pacientes com FC em Sergipe (Capítulo IV).
- 3 Verificar a antropometria e os biomarcadores nutricionais em pacientes com FC, em uso de vitaminas lipossolúveis convencionais (Capítulo V).
- 4 - Avaliar a interferência da condição socioeconômica da população e da adesão ao tratamento nos marcadores nutricionais avaliados (Capítulo V).

4 CAPÍTULO III –POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram realizados dois estudos transversais, em períodos diferentes. Para uma apresentação mais didática dos dados, os estudos serão apresentados nos capítulos IV (referente aos objetivos 1 e 2) e V. (referente aos objetivos 3 e 4).

Todos os pacientes avaliados tinham o diagnóstico de FC confirmado por dosagem de cloreto no suor ≥ 60 mmol/l, em duas amostras, ou com a identificação de duas variantes genéticas patogênicas, de acordo com os critérios nacionais e internacionais (Athanasio et al., 2017a; Castellani et al., 2018; Farrell et al., 2017) e encontravam-se em acompanhamento no CRFC/SE. A população avaliada variou de acordo com os objetivos dos estudos.

No primeiro estudo (Capítulo IV) foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico confirmado de FC, diagnosticados entre 2007 e 2022 (Figura 2). Para o segundo estudo (Capítulo V) foram selecionados os pacientes entre 0 e 16 anos de idade, com insuficiência pancreática exócrina, acompanhados no CRFC/SE entre 2021 e 2023. Foram excluídos do segundo estudo os pacientes que não apresentavam esteatorréia e os que tinham menos de 6 meses de tratamento na ocasião da coleta (Figura 3).

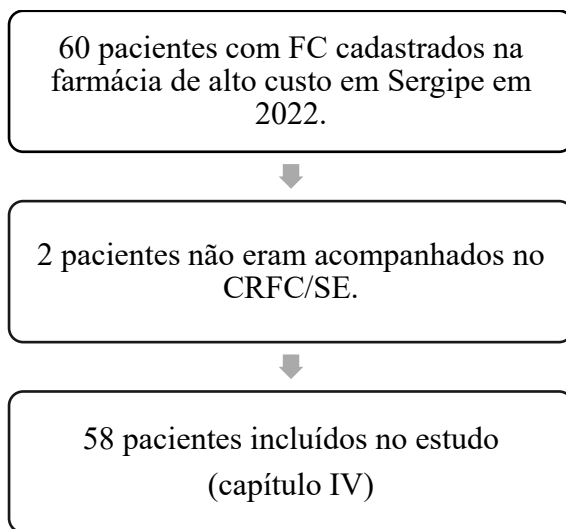


Figura 2. Amostra de pacientes com FC selecionados para a avaliação do perfil clínico, nutricional e genético ao diagnóstico em Sergipe em 2022.

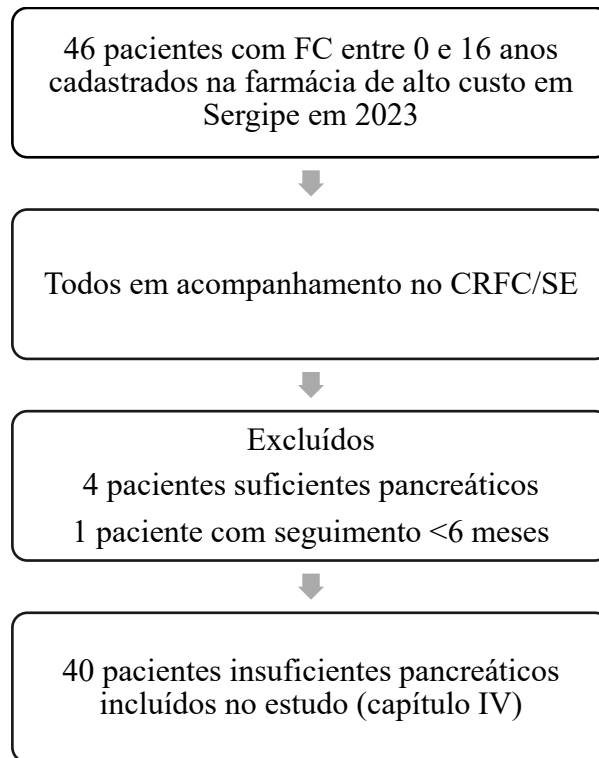


Figura 3. Amostra de pacientes com FC em uso de vitaminas lipossolúveis convencionais selecionados para avaliação nutricional entre 2021 e 2023, em Sergipe.

5 CAPÍTULO IV - PERFIL CLÍNICO, NUTRICIONAL E GENÉTICO DOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA AO DIAGNÓSTICO EM SERGIPE.

5.1 Introdução

Apesar de a fibrose cística (FC) ser uma doença de causa monogênica, observa-se uma grande variabilidade de fenótipos entre os pacientes, devido a fatores como a variedade de mutações no gene que codifica a proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), a existência de genes modificadores e fatores ambientais (BUTNARIU et al., 2021). Com o uso das atuais técnicas de genotipagem, é cada vez mais frequente a detecção de novas variantes, algumas cujo significado clínico permanece desconhecido (DE WACHTER et al., 2017).

A população brasileira é fruto da miscigenação entre povos da África, Europa e índios americanos nativos. Como consequência, observa-se uma grande heterogeneidade alélica do gene CFTR, que varia de estado para estado, segundo o perfil de colonização de cada região do país (MOTA et al., 2016). Com os recentes avanços no tratamento da FC usando novas drogas com alvo em variantes específicas e classes de variantes, um melhor conhecimento da frequência de alelos na população brasileira é essencial (DA SILVA FILHO et al., 2021).

A diversidade de genótipos pode contribuir para a ocorrência de variantes menos comuns associadas a fenótipos não clássicos, e o desconhecimento dessas manifestações podem dificultar o diagnóstico da FC (BRENNAN; SCHRIJVER, 2016). Embora a triagem neonatal (TN) para FC esteja implementada em todo o território brasileiro, ainda há regiões em que o diagnóstico da doença ocorre tardiamente por falhas no processo de triagem e pela ocorrência de falsos negativos (GODOY et al., 2023). Diante dessas situações, a suspeita clínica da doença ainda possibilita a realização de um número significativo de diagnósticos de FC e o conhecimento dos principais fenótipos de apresentação da doença auxiliam nessa vigilância. O objetivo desse estudo foi descrever o fenótipo no momento do diagnóstico da FC e o genótipo desses pacientes em Sergipe.

5.2 Material e métodos

5.2.1 Desenho do estudo

Estudo transversal e analítico. Desenvolvido a partir de dados clínicos extraídos de prontuários médicos de pacientes admitidos no CRFC/SE, no período de 2007 a 2021.

5.2.2 Amostra

Foi utilizada uma amostra não aleatória e consecutiva. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico confirmado de FC por dosagem de cloreto no suor ≥ 60 mmol/l, em duas amostras, ou com a identificação de duas variantes genéticas patogênicas, de acordo com os critérios nacionais e internacionais (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018; FARRELL et al., 2017b) e admitidos no CRFC/SE, até dezembro de 2021, independente da faixa etária. À época, havia em Sergipe, 60 pacientes cadastrados na farmácia de alto custo do Estado, com diagnóstico de FC, que recebiam as medicações para o tratamento da doença em Sergipe. Desses pacientes, 58 (96,6%) encontravam-se em seguimento no CRFC/SE e foram incluídos no estudo. Nenhum paciente foi excluído da amostra.

5.2.3 Variáveis Analisadas

Foram analisados sexo, idade ao diagnóstico, consanguinidade, histórico familiar de FC, manifestações clínicas e medidas antropométricas ao diagnóstico, realização de TN, exames bioquímicos e hematológicos iniciais, genótipo.

As manifestações clínicas foram subdivididas em: gastrointestinais (diarreia, vômitos ou regurgitações, íleo meconial, atresia intestinal), hepáticas (colestase, elevação de enzimas hepáticas, alterações ultrassonográficas), pancreáticas (esteatorreia, pancreatite, diabetes), distúrbio eletrolítico (hiponatremia, hipocloremia, hipocalemia), pulmonares (tosse crônica, sibilância recorrente, pneumonias, bronquiectasias), doença das vias aéreas superiores (sinusites recorrentes, polipose nasal), *faltering growth* (queda $>1SD$ na curva do índice peso/idade ou do peso/estatura nos últimos 3 meses em crianças < 1 ano). Foram classificados como apresentação clínica clássica os pacientes que apresentavam sintomas respiratórios associados a sintomas de insuficiência pancreática exócrina ou íleo meconial.

As variantes foram reunidas de acordo com seu defeito funcional em seis classes (MARSON; BERTUZZO; RIBEIRO, 2016b):

Classe I (IA e IB): não há formação de proteína CFTR funcional.

Classe II: defeito no processamento da proteína.

Classe III: defeito na regulação do canal de cloro.

Classe IV: defeito na condutância do canal de cloro.

Classe V: redução da síntese proteica.

Classe VI: redução da estabilidade proteica.

Alguns estudos demonstraram associação de fenótipos leves e suficiência pancreática em pacientes com variantes de classe IV, V ou VI, enquanto pacientes com mutações de classe

I, II e III em ambos os alelos tendem a ter uma deterioração mais rápida da função respiratória, doença pulmonar mais grave e IP (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; ELBORN, 2016; ONG; RAMSEY, 2023). Sendo assim, optamos por agrupar os pacientes em três grupos:

Grupo 1 (G1): Pacientes com variantes de classe I – III em ambos os alelos.

Grupo 2 (G2): Pacientes com variantes de classe I – III no primeiro alelo e classes IV – V no segundo alelo.

Grupo 3 (G3): Pacientes com variantes de classe I – III no primeiro alelo e com a outra variante sem classificação definida na literatura;

5.2.4 Testes diagnósticos e antropometria

A dosagem de tripsinogênio imunorreativo (IRT) foi realizada nas primeiras 4 semanas de vida em amostras de sangue colhidas para realização do teste do pezinho.

Os testes do suor foram realizados pelo método *Macroduct®*, que consiste num sistema de coleta de suor por meio de uma espiral de plástico, após a estimulação pela iontoforese por pilocarpina. O nível de cloreto no suor captado foi obtido por meio de dois tipos de análise: utilizando o analisador de condutividade *Sweat-Chek – Wescor®*, que fornece rapidamente os valores de equivalente de cloreto no suor em mmol/L e por meio de dosagem de cloreto em cloridrômetro (MATTAR et al., 2010).

Para análise do *faltering growth* foram incluídas apenas as crianças menores de 1 ano pois o peso ao nascer da criança, colhido da Caderneta de Saúde da Criança do Ministério da Saúde do Brasil, foi a referência inicial utilizada. Para a avaliação antropométrica, o peso e a estatura foram aferidos conforme protocolos padronizados (CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 2013), na primeira consulta no CRFC/SE do HU/UFS. O peso foi aferido com o paciente totalmente despido, em balança pediátrica digital (Welmy, São Paulo, Brasil), com 5g de precisão, nos menores de 2 anos e utilizando-se balança de plataforma com capacidade de 150 Kg e 100g de precisão, para os pacientes com mais de 2 anos de idade. A estatura da criança foi aferida em infantômetro (Altuxata, Belo Horizonte, Brasil) com 0,1cm de precisão, em menores de 2 anos e com antropômetro com 0,1 cm de precisão, em crianças maiores de 2 anos, adolescentes e adultos.

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado a partir do peso (em quilos) dividido pelo quadrado da estatura (em metros). Foram calculados os índices antropométricos estatura/idade (E/I), peso/idade (P/I), IMC/idade (IMC/I), em escore-Z utilizando-se o programa WHO ANTHRO versão 2.0.2. Crianças foram classificadas como baixa estatura se

E/I for inferior a -2 escore-Z e muito baixa estatura de escore-Z for inferior a -3. Para avaliação de P/I foram classificadas como baixo peso se P/I inferior a escore-Z -2, muito baixo peso se P/I inferior a escore-Z -3. Para IMC/I foram classificados como magreza as crianças com IMC/I inferior a escore-Z -2 ou magreza acentuada se IMC/idade inferior a escore-Z -3. As crianças até 5 anos foram consideradas eutróficas quando $-2 \leq \text{IMC/I} \leq 2$ e as maiores de 5 anos quando $-2 \leq \text{IMC/I} \leq 1$ (“WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age.”, 2006). Para maiores de 18 anos foram considerados eutróficos os pacientes que apresentarem IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² (“Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee.”, 1995).

Para avaliação hematológica e bioquímica, foi colhida amostra de sangue das crianças por ocasião do diagnóstico. Profissional treinado em coleta de sangue realizou a coleta por punção venosa para obtenção de máximo de 10 mL de sangue por paciente. O sangue foi colhido em tubos desmineralizados contendo 30% de citrato de sódio para análise de minerais e em tubos com e sem coagulante EDTA.

Realizada análise hematológica automática CELL-DYN para a determinação de hemoglobina. O restante do sangue coletado, com e sem coagulante, foi utilizado para dosagem de enzimas hepáticas, bilirrubinas, tempo de protrombina (RNI), sódio, potássio, cloro, albumina. Os intervalos normais de eletrólitos foram definidos e incluíram nível sérico de sódio de 135 a 145 miliequivalentes por litro (mEq/L), potássio sérico de 3 a 4,5 mEq/L, níveis séricos de cloreto de 95–110 mEq/L (ABDUL AZIZ et al., 2022).

Nos pacientes com mutações raras ou nunca descritas, a avaliação da função pulmonar foi realizada por meio da mensuração do volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) e da capacidade vital forçada (CVF), expressas em % do predito para valores normais para a idade, o sexo e a estatura do paciente. Amostras de secreção orofaríngea foram coletadas para a análise microbiológica.

5.2.5 Análise genética e classificação de patogenicidade das variantes

As amostras de DNA foram extraídas da saliva dos pacientes e o gene CFTR foi analisado por meio do *Next Generation Sequencing* (NGS), pelo laboratório Mendelics Análise Genômica S.A, e viabilizado pelo Grupo Brasileiro de Fibrose Cística. A captura de regiões de interesse foi realizada com sondas customizadas utilizando o *Nextera Exome Capture* seguida por sequenciamento através da plataforma *Illumina Hiseq* ®. O alinhamento e a identificação de variantes foram realizados por meio de protocolos próprios de bioinformática do laboratório, tendo como genoma de referência a versão GRCh37/UCSC hg19.

A predição de patogenicidade foi obtida usando o software AbRacadabra® e as variantes patogênicas identificadas foram comparadas às frequências da população de controle, através dos bancos populacionais *gnomAD v2* e *gnomAD v3*. Para classificar a patogenicidade das variantes, que não estão presentes no CFTR2, foram utilizadas as recomendações do *American College of Medical Genetics (ACMG)* (RICHARDS et al., 2015) e para a padronização da nomenclatura, as recomendações da *Human Genome Variation Society (HGVS)* (DUNNEN et al., 2016).

5.2.6 Análise estatística

As variáveis em estudo foram descritas como média, mediana, desvio-padrão, intervalo interquartil, frequência absoluta. A hipótese de independência entre as variáveis categóricas foi testada pelo teste Qui-Quadrado de Pearson. A hipótese de aderência das variáveis contínuas à distribuição normal foi testada pelo teste de Shapiro-Wilks. Como esta hipótese não foi confirmada, a hipótese de igualdade de medianas foi testada pelo teste de Kruskal-Wallis. Para testar a hipótese de igualdade de múltiplas medianas foi aplicado o teste de Dunn-Kruskal-Wallis. O nível de significância adotado foi de 5% e o software utilizado foi o *R Core Team* 2022 (Versão 4.2.0).

5.2.7 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 40557520.9.0000.5546, parecer: 4.544.859) e seguiu todos os princípios éticos da Declaração de Helsinque. O consentimento e a participação foram voluntários, e os pacientes e cuidadores foram esclarecidos sobre os riscos e benefícios da pesquisa, e assegurados quanto ao sigilo de dados dos voluntários. Todos os pacientes com idade ≥ 18 anos ou pais / responsáveis pelos menores assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os menores de idade que tinham mais de 6 anos assinaram o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) antes do início do estudo.

5.3 Resultados

Foram incluídos 58 pacientes no estudo, 30 (51,7%) do sexo feminino. Quarenta e quatro (75,9%) pacientes tiveram o diagnóstico em idade inferior a 2 anos, sendo a mediana de idade ao diagnóstico de 4,7 meses (IIQ: 1,5-14,8). O diagnóstico por suspeita clínica ocorreu em 31 (53,5%) pacientes, 19 (32,8%) tinham a forma clássica da doença e 10 (17,2 %) eram

assintomáticos. Dentre os diagnósticos clínicos, 5 (8,6%) pacientes tinham TN com níveis normais de tripsinogênio imunorreativo (IRT) (Tabela 1).

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes com fibrose cística ao diagnóstico.

Características	N=58	%
Faixa etária ao diagnóstico		
< 2 anos	44	75,8%
2 a 9 anos	7	12,1%
≥ 10 anos	7	12,1%
Sexo		
Feminino	30	51,7%
Masculino	28	48,3%
Diagnóstico		
Suspeita Clínica	31	53,5%
Triagem Neonatal	27	46,6%
Procedência		
Aracaju	12	20,7%
Interior	44	75,9%
Fora do estado (BA)	2	3,4%
Apresentação inicial		
Forma clássica	19	32,8%
Oligossintomáticos	29	50,0%
Assintomáticos	10	17,2%
Classes das variantes CFTR		
2 variantes Classe I-III	35	60,3%
1 variante Classe I-III e 1 variante Classe IV-VI	14	24,1%
1 variante Classe I-III e outra de Classe não determinada	9	15,5%
Manifestações clínicas		
<i>Faltering growth</i> *	36	83,7%
Pulmonares	29	50%
Gastrointestinais	26	44,8%
Pancreáticas	26	44,8%
Distúrbio eletrolítico	21	38,9%
Hepáticas	19	32,8%
Vias aéreas superiores	14	24,1%
Infertilidade	2	3,4%
Consanguinidade	7	12,3%
Histórico familiar		
Positivo	12	21,1%
Provável	9	15,8%

*Apenas os menores de um ano foram incluídos para a análise dessa variável.

Todos os pacientes apresentaram genótipo com pelo menos 1 variante de classe I, II ou III, associada a outra variante de classe I, II ou III em 35 (60,3%), a uma variante de Classe IV ou V em 14 (24,1%), ou a uma variante com classificação não definida na literatura em 9 (15,5%) pacientes. O histórico familiar de FC foi positivo em 12 (21,1%) pacientes e 9 (15,8%) tinham história de irmãos que faleceram na infância com sintomas sugestivos de FC, sem diagnóstico confirmado. A consanguinidade entre os pais foi relatada em 7 (12,3%) pacientes.

O *Faltering growth* ocorreu em 36 (62%) crianças < 1 ano de idade e foi a manifestação clínica mais frequente, seguida pelas manifestações pulmonares em 29 (50%) e gastrointestinais

em 26 (44,8%) pacientes com sinais e sintomas, em sua maioria, inespecíficos. Achados clínicos mais sugestivos de FC como o íleo meconial cirúrgico, bronquiectasias, pólipos nasais e infertilidade foram pouco frequentes (1,7%, 13,8%, 3,5% e 3,4%, respectivamente). As bronquiectasias, o antecedente de pneumonias, as manifestações de vias aéreas superiores foram mais frequentes em maiores de 10 anos de idade enquanto a magreza, o baixo peso e os distúrbios eletrolíticos (DE) foram mais frequentes entre os menores de 2 anos (Tabela 2).

Os DE estiveram presentes em 48,4% (15/31) dos pacientes com diagnóstico por suspeita clínica, em 25,9% (7/27) dos pacientes diagnosticados pela TN e em 60% (3/5) dos pacientes com resultado falso negativo da TN. Uma das pacientes apresentou a síndrome de pseudo-bartter e foi diagnosticada com FC aos 9 meses, por genotipagem, solicitada mediante a suspeita de tubulopatia renal.

Tabela 2. Manifestações clínicas ao diagnóstico segundo grupo etário em pacientes com fibrose cística.

Manifestações clínicas, n (%)	Faixa etária			p-valor
	< 2 anos 44(75,8%)	2 a 9 anos 7(12,1%)	≥10 anos 7(12,1%)	
Pulmonares	20 (45,5)	3(42,9)	6(85,7)	0,194 ^Q
Tosse crônica	20 (45,5)	3(42,9)	6(85,7)	0,194 ^Q
Sibilância recorrente	12(27,3)	2(28,6)	2(28,6)	1,000 ^Q
Pneumonias anteriores	4(9,1)	3(42,9)	6(85,7)	<0,001 ^Q
Bronquiectasias	0(0)	2(28,6)	6(85,7)	<0,001 ^Q
Gastrointestinais	20(45,5)	5(71,4)	1(14,3)	0,112 ^Q
Vômitos /regurgitações	14(31,8)	2(28,6)	0(0)	0,322 ^Q
Diarreia	14(31,8)	3(42,9)	1(14,3)	0,510 ^Q
Dor abdominal	3(6,8)	3(42,9)	1(14,3)	0,065 ^Q
Constipação	1(2,3)	1(14,3)	0(0)	0,431 ^Q
Atresia intestinal	1(2,3)	0(0)	0(0)	1,000 ^Q
Íleo meconial clínico	4(9,1)	0(0)	0(0)	0,571 ^Q
Íleo meconial cirúrgico	1(2,3)	0(0)	0(0)	1,000 ^Q
Pancreáticas	21(47,7)	3(42,9)	2(28,6)	0,744 ^Q
Esteatorreia	21(47,7)	2(28,6)	2(28,6)	0,445 ^Q
Pancreatite	0(0)	1(14,3)	0(0)	0,248 ^Q
Diabetes	0(0)	0(0)	1(14,3)	0,248 ^Q
Distúrbio eletrolítico	21 (51,2)	0(0)	0(0)	0,003 ^Q
Hiponatremia	20(48,8)	0(0)	0(0)	0,006 ^Q
Hipocloremia	11(28,2)	0(0)	2(40)	0,377 ^Q
Hipocalemia	5(12,2)	0(0)	0(0)	0,455 ^Q
Hepáticas	16(36,4)	1(14,3)	2(28,6)	0,650 ^Q
Ictericia prolongada	1(2,3)	0(0)	0(0)	1,000 ^Q
Elevação de enzimas hepáticas	15(34,1)	1(14,3)	0(0)	0,123 ^Q
Alterações ultrassonográficas	8(18,2)	1(14,3)	2(28,6)	0,848 ^Q
Vias aéreas superiores	3(6,8)	4(57,1)	7(100)	<0,001 ^Q
Rinossinusite de repetição	3(6,8)	4(57,1)	7(100)	<0,001 ^Q
Polipose nasal	0(0)	1(14,3)	1(14,3)	0,059 ^Q
Baixo peso	26(59,1)	1(14,3)	1(14,3)	0,014 ^Q
Baixa estatura/muito baixa estatura	17(38,6)	1(14,3)	1(14,3)	0,265 ^Q
Magreza/Magreza acentuada	24(54,5)	1(14,3)	1(14,3)	0,030 ^Q

Legenda: n-frequência absoluta. %- frequência relativa. Q- Teste Qui-Quadrado de Pearson.

Após o sequenciamento do gene *CFTR*, 23 variantes foram identificadas. Os alelos com maior frequência foram p.Phe508del – 58 (50%), p.Gly542* – 15 (12,9%), p.Arg334Trp – 8 (6,9%) e p.Ser549Arg – 7 (6%). Além disso, 27 genótipos diferentes foram encontrados com a maior prevalência observada para os genótipos p.Phe508del em homozigose 18 (31%), p.Phe508del/p.Gly542* 6 (10,3%), p.Phe508del/p.Arg334Trp 6 (10,3%), p.Phe508del/p.Ser549Arg 2 (3,5%), p.Phe508del/p.val1022_Ile1023del 2 (3,5%), p.Gly542*/p.Gly542* 2 (3,5%), p.Ser549Arg/p.Lys162Glu 2 (3,5%). Os demais genótipos foram encontrados em pacientes únicos (34,5%). A distribuição das variantes encontradas está descrita na Tabela 3. A frequência dos principais alelos encontrados em Sergipe, em outras regiões do Brasil e no mundo está descrita na tabela 4.

Tabela 3. Distribuição dos alelos do gene *CFTR* em pacientes com fibrose cística de Sergipe.

cDNA	Variante		Classe	Alelos				<i>CFTR</i>
	Nome da proteína	Legado		N	%	HM	HT	
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del	II/VI	58	50	18	22	Patogênica
c.1624G>T	p.Gly542*	G542*	IB	15	12,9	2	11	Patogênica
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W	IV	8	6,9	0	8	Patogênica
c.1647T>G	p.Ser549Arg	S549R	III	7	6,0	0	7	Patogênica
c.2988+1G>A	p.?	3120+1G->A	IA	3	2,6	0	3	Patogênica
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T	II	2	1,7	0	2	Patogênica
c.2052dupA	p.Gln685Thr fs*4	2184insA	IA	2	1,7	0	2	Patogênica
c.3140-26A>G	p.?	3272-26A->G	V	2	1,7	0	2	Patogênica
c.3063_3068delAGT GAT	p.val1022_Ile1023del	3195del6		2	1,7	0	2	Ausente
c.487delA	p.Lys163Argfs*3	619delA	I	2	1,7	1	0	Ausente
c.484A>G	p.Lys162Glu	k162Q		2	1,7	0	2	Ausente
c.1546_1548delinsT	p.Arg516Leu fs*51	1678del3>T	I	1	0,9	0	1	Ausente
c.2989-313A>T	p.?	3121-313A>T		1	0,9	0	1	Ausente
c.3896C>T	p.Thr1299Ile	T1299I		1	0,9	0	1	Ausente
c.1397C>G	p.Ser466*	S466X	IB	1	0,9	0	1	Patogênica
c.3196C>T	p.Arg1066Cys	R1066C	II	1	0,9	0	1	Patogênica
c.3718-2477C>T	p.?	3849+10kbC>T	V	1	0,9	0	1	Patogênica
c.613C>T	p.Pro205Ser	P205S	IV	1	0,9	0	1	Patogênica
c.617T>G	p.Leu206Trp	L206W	II	1	0,9	0	1	Patogênica
c.-9_14del23	p.?	124del23bp		1	0,9	0	1	Patogênica
c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H	IV	1	0,9	0	1	Consequência variada
c.350 G>A	p.Arg117His	R117H	IV	1	0,9	0	1	Consequência variada
c.1210-12T[5]		5T		1	0,9	0	1	Patogênica

Legenda: N- número de pacientes, HM- homozigotos, HT- heterozigotos.

Tabela 4. Prevalência das 5 variantes patogênicas do gene CFTR mais frequentes no estado de Sergipe comparada a outras regiões do país e à distribuição global.

VARIANTES	Sergipe ¹ n = 58	Nordeste ² n = 646	Sudeste ² n = 2.864	Sul ² n = 1.384	Brasil ² n = 6208	Global ³ n = 142036
p.Phe508del	50%	57,20%	50,30%	52,40%	45,97%	69,74%
p.Gly542*	13%	5,40%	8,00%	7,90%	6,68%	2,54%
p.Arg334Trp	6,9%	2,30%	2,10%	2,10%	1,88%	0,30%
p.Ser549Arg	6%	0,90%	1,20%	0,10%	0,69%	0,065%
3120+1G->A	2,6%	2,30%	4,00%	1,30%	6,68%	0,35%
3237-26A->G	1,7%	1,8%	0,90%	0,10%	0,74%	0,33%

Fonte: ¹ Dados do presente estudo; ²Silva Filho, da et al., 2020; ³CFTR2 Abr 2022.(DA SILVA FILHO et al., 2020)

As manifestações pulmonares, gastrointestinais e pancreáticas apresentaram distribuição semelhante entre os genótipos. As manifestações hepáticas ($p = 0,005$), os baixos níveis de sódio, a hipoalbuminemia, baixos níveis de hemoglobina, baixo peso, baixa estatura e a magreza foram mais frequentes nos pacientes com 2 variantes de classe I-III (G1). Os marcadores antropométricos e laboratoriais estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Marcadores antropométricos e laboratoriais ao diagnóstico segundo genótipo em pacientes com fibrose cística.

Marcadores antropométricos e laboratoriais Mediana (IIQ)	Grupos de variantes			P
	G1	G2	G3	
Z escore de peso	-2,4(-4;-1,5)a	-2,1(-3,2;-0,9)a,b	-0,7(-1,1;0)b	0,003 ^k
Z escore de estatura	-1,8(-3,5;-1)a	-1,4(-2;-0,1)b	-0,6(-0,9;-0,1)b	0,005 ^k
Z escore de IMC	-2,2(-2,9;-1,3)a	-1,6(-2,7;-0,1)a,b	-1,1(-1,4;0,1)b	0,063 ^k
Hemoglobina	10,1(9,5;11,8)	11,6(10,7;12,5)	12,4(10,9;13,3)	0,038 ^k
Albumina	3,1(2,6;3,8)a	4,1(3,8;4,3)b	4(3,8;4,2)b	0,001 ^k
RNI	1,2(1;1,5)a,b	1,1(1;1,1)a	1,3(1,3;1,4)b	0,012 ^k
Sódio	135(129;137,5)a	137,4(127;140)a,b	139(139;142,6)b	0,005 ^k
Cloro	102(94;105)	98,5(84,5;102,5)	107(104;108)	0,067 ^k
Potássio	4,6(4,2;5)a	4(2,7;4,5)b	4,9(4,2;5,2)a	0,022 ^k

Legenda: G1- variantes classes I-III em ambos alelos, G2- variante classe I-III no primeiro alelo e de classe IV-VI no segundo alelo, G3- variante de classe I-III no primeiro alelo e de classificação desconhecida no segundo alelo. RNI- razão normatizada internacional. IIQ- Intervalo interquartil. Q- Teste Qui-Quadrado de Pearson. K- Teste de Kruskal-wallis. a,b Subgrupos distintos para o teste de Dunn-Kruskal-Wallis.

Entre os 58 pacientes avaliados, nove (15,5%) apresentavam variantes de significado incerto, raras ou nunca descritas (Tabela 6). Os dados clínicos, laboratoriais e resultados de exames de imagem desses pacientes estão descritos na Tabela 7.

Tabela 6. Variantes raras, novas e de significado incerto encontradas na população em estudo.

Variante estudada	Mudança de nucleotídeo (cDNA)	Legado	Classe	Tipo de variante	Classificação ACMG ^a	Registro no CFTR2 ^b
p.Lys163Arg fs*3	c.487delA	619delA	IA	Frameshift	Patogênica	Ausente
p.Thr1299Ile	c.3896 C>T	T1299I		Missense	Variante de significado incerto	Ausente
p.Lys162Glu	c.484 A>G	K162Q		Missense	Variante de significado incerto	Ausente
p.Val1022_Ile1023del	c.3063_3068delAGTGAT	3195del6		Deleção inframe	Patogênica	Ausente
p.Arg516Leu fs*51	c.1546_1548delinsT	1678del3>T	IA	Frameshift	Patogênica	Ausente
p.?	c.-9_14del23	124del23bp	IA	Start-loss	Patogênica	Presente
p.?	c.2989-313A>T	3121-3113A>T		Splicing	Patogênica	Ausente

^a Conforme as recomendações do *American College of Medical Genetics* (ACMG)

^b Disponível em www.cftr2.org

Tabela 7. Dados clínicos e exames complementares dos pacientes com variantes raras do gene CFTR ao diagnóstico na população em estudo.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Sexo	Masculino	Masculino	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino
Alelo 1	c.487delA	c.2988+1G>A	c.1647T>G	c.1647T>G	c.3063_3068delAGTGAT	c.3063_3068delAGTGAT	c.1546_1548delinsT	c.-9_14del	c.2989-313A>T
Alelo 2	c.487delA	c.3896 C>T	c.484 A>G	c.484 A>G	c.1521_1523delCTT	c.1521_1523delCTT	Desconhecido	c.2053_2054dupA	c.1521_1523delCTT
Idade ao diagnóstico	8 meses	15 anos	2 meses	2 meses	5 meses	1 mês	29 dias	2 meses	10 anos
Idade atual	15 anos	24 anos	7 anos	7 anos	5 anos	3 anos	2 anos	2 anos	19 anos
Forma de diagnóstico	Clínico	Clínico	Triagem neonatal	Triagem neonatal	Clínico	Triagem neonatal	Triagem neonatal	Triagem neonatal	Clínico
Raça	Negro	Pardo	Pardo	Pardo	Pardo	Pardo	Pardo	Pardo	Pardo
Consanguinidade	Sim	Desconhecido	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
História familiar	Não	Desconhecido	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Estado nutricional ao diagnóstico	Desnutrição Muito baixa estatura	Eutrofia Estatura adequada	Eutrofia Estatura adequada	Eutrofia Estatura adequada	Desnutrição Baixa estatura	Eutrofia Estatura adequada	Eutrofia Estatura adequada	Eutrofia Estatura adequada	Eutrofia Estatura adequada
Íleo meconial	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Esteatorreia	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Sintomas iniciais	Diarreia, vômitos, dificuldade de ganho de peso, tosse, sibilância, pnuemonias anteriores e anemia	Pólipos nasais e congestão nasal persistente.	Tosse	Tosse	Tosse, sibilância e dificuldade de ganho ponderal	Tosse e anemia	Vômitos, diarreia e dificuldade de ganho ponderal	Assintomático	Tosse, sinusites de repetição, pnuemonias, dificuldade de ganho ponderal

[illegible]

5.4 Discussão

Apesar da TN para FC ter sido implementada em Sergipe em 2014, a mediana de idade ao diagnóstico foi 0,39 anos (IIQ: 0,13-1,23), semelhante à encontrada na região sul do Brasil (0,32 anos (IIQ 0,11-4,25) onde a TN é realizada desde 2000-2001, mas inferior à mediana de idade ao diagnóstico comparado às demais regiões do país. As regiões norte e nordeste, que tiveram a TN implantada em período semelhante a Sergipe, apresentaram uma mediana de idade ao diagnóstico de 5,07 anos (IIQ 1,3-10,2) e 2,89 anos (IIQ 0,43-8,15), respectivamente (DA SILVA FILHO et al., 2021). Isso demonstra a elevada suspeição clínica da doença na população estudada, proporcionando um diagnóstico precoce, onde apenas 46,7% dos pacientes foram diagnosticados pela TN, e 5 crianças com resultado falso negativo na TN tiveram o diagnóstico clínico.

A suspeita clínica da FC em crianças < 2 anos de idade com *Faltering growth* e distúrbios eletrolíticos favoreceu o diagnóstico precoce da doença. A hiponatremia foi o DE mais frequente. Essas perdas aumentadas de sódio nos bebês podem ser decorrentes da exposição a altas temperaturas, comum na região nordeste do Brasil, e à ingestão predominante de leite materno e fórmulas lácteas com teor de sal inadequado para atender às necessidades nutricionais gerais de pacientes com FC. Estudo realizado no Brasil, chegou a encontrar uma incidência de hiponatremia em 95% das crianças avaliadas com idade média de 45 ± 18 meses de idade (GUIMARÃES et al., 2012) e uma revisão sistemática (SCURATI-MANZONI et al., 2014) demonstrou DE em 75% dos 262 pacientes avaliados com idade inferior a 2,5 anos ao diagnóstico de FC, sendo 60% antes do diagnóstico de FC.

Já as infecções bacterianas crônicas das vias aéreas, a obstrução das vias aéreas por muco e as bronquiectasias progressivas caracterizam a doença pulmonar avançada da FC, levando a uma maior morbimortalidade (STOLTZ; MEYERHOLZ; WELSH, 2015). Há um amplo espectro de apresentação da doença respiratória ao longo dos primeiros anos de vida e achados mais específicos da doença podem ocorrer mais tardiamente, retardando a suspeita diagnóstica. Nessa população, as bronquiectasias, o antecedente de pneumonias, as sinusites de repetição e pólipos nasais foram mais frequentes em pacientes > 10 anos de idade e não apresentaram relação com genótipos específicos.

A maior frequência de desnutrição, DE, hipoalbuminemia e/ou anemia ocorreu em indivíduos com 2 variantes de classe I-III, provavelmente pela associação com a insuficiência pancreática exócrina (KNOWLES; DRUMM, 2012).

A frequência do alelo p.Phe508del foi menor do que a observada na população mundial e na região nordeste do Brasil, enquanto a dos alelos p.Gly542, p.Arg334Trp e p.Ser549Arg foi

maior. Esse padrão deve estar relacionado à uma ascendência mista de europeus, africanos e nativos americanos (SALOUM DE NEVES MANTA et al., 2013), à exceção da p.Ser549R que tem origem na região do Oriente médio (FARRA et al., 2010),(FASS et al., 2014).

Duas variantes nunca descritas na literatura foram identificadas: p.Lys163Arg fs*3 (c.487delA) e p.Arg516Leufs*51 (c.1546_1548delinsT). A p.Lys163Arg fs*3 (c.487delA) foi encontrada em homozigose, em paciente com pais consanguíneos. Pelo mecanismo mutacional, é possível inseri-la entre as variantes de classe I e ao utilizar os critérios do ACMG, classificá-la como patogênica (PVS1+PM2+PP4). Já a variante p.Arg516Leufs*51 (c.1546_1548delinsT), encontra-se em heterozigose, no éxon 11 e promove a substituição de uma arginina por uma leucina com mudança da matriz de leitura e consequente criação de um códon de parada prematuro. Segundo os critérios do ACMG, ela foi classificada como patogênica. A segunda variante patogênica do gene CFTR não foi identificada nesse paciente, mas 1 a 2 % dos pacientes com o diagnóstico clínico bem estabelecido de FC ficam sem diagnóstico molecular após uma extensa e confiável análise das regiões exônicas e flanqueadoras. Uma das principais razões pode ser a presença de variantes intrônicas profundas não conhecidas e em regiões regulatórias (PETROVA et al., 2020), (DELETANG; TAULAN-CADARS, 2022).

A variante de significado incerto p.Lys162Glu (c.484 A>G) está localizada no domínio transmembrana MSD1 (membrane-spanning domains) que reveste o canal e, uma vez modificado, interrompe a permeação lateral de cloreto (KIRK; WANG, 2011). Diversos preditores in silico (CADD, Mutation Taster, Polyphen-2) sugerem que esta substituição seja potencialmente deletéria e é altamente conservada ao longo das espécies. Além disso, há duas variantes em códons vizinhos já associadas ao quadro de FC (p.Leu159Ser e p.Tyr161Asp), sugerindo que esta região seja importante para o adequado funcionamento da proteína (TERZIC et al., 2019).

As pacientes que apresentavam a variante p.Lys162Glu (c.484 A>G) são gêmeas monozigóticas. Foi realizado estudo de segregação, sendo possível observar que a variante p.Lys162Glu foi herdada de sua mãe, ao passo que a variante p.Ser549Arg está presente em seu pai. Ou seja, as variantes encontram-se em trans (i.e alelos distintos). De acordo com os critérios do ACMG, seria possível classificar a variante p.Lys162Glu (c.484 A>G) como provavelmente patogênica ao utilizar os critérios PM2+PM5+PP3+PP4. No entanto, recomenda-se a realização de estudo funcional para melhor entendimento da variante.

A variante p.Val1022_Ile1023del (c.3063_3068delAGTGAT) nunca descrita no Brasil e encontrada em 2 pacientes sem relação familiar já foi reportada na literatura, mas como

c.3067_3072delATAGTG (“<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/38480/>”, [s.d.]). É uma deleção inframe que deleta os aminoácidos valina e isoleucina nos códons 1022 e 1023, respectivamente, e localiza-se no éxon 17. Segundo estudos funcionais recentes, esta variante provoca defeito no tráfego, na condutância e sugerem que pode ser classificada como classe II. Adicionalmente, sugerem que a função pode ser parcialmente resgatada pelo uso da terapia tripla com Elexacaftor/ Tezacaftor e Ivacaftor (LASELVA; ARDELEAN; BEAR, 2021).

Quanto às variantes intrônicas profundas, foram descritas, até o momento, seis patogênicas no gene CFTR (BERGOUGNOUX et al., 2019). Uma dessas variantes, a c.2989-313A> T, foi identificada associada à variante p.Ala209=. Estudos recentes que usam ferramentas de predição *in silico*, sugerem que a variante intrônica promove a ativação de um sítio críptico doador de splicing que leva a inclusão de um pseudoéxon com 118 pares de base e à formação de um códon de parada prematuro e possivelmente à produção de uma proteína truncada (BERGOUGNOUX et al., 2019). Adicionalmente, sabe-se que a variante c.2989-313A> T encontra-se em uma região de alta homologia com outras regiões do genoma e que, em pelo menos quatro pacientes de três famílias, estava em cis (i.e mesmo alelo) com a variante sinônima p.Ala209=, constituindo um haplótipo c.[627A>G; 2989-313A> T]. Segundo Bergougnoux et al. (2019), quando apenas a variante p.Ala209= for identificada, deve-se realizar a busca ativa da variante c.2989-313A> T. No caso 9, foi realizado o estudo de segregação nos genitores e confirmou-se que o haplótipo estava em trans com a variante p.Phe508del.

No caso 2 foi identificada a variante p.Thr1299Ile (c.3896C>T) localizada no domínio de ligação de nucleotídeos 2, também conhecido como NBD2. Este é um dos responsáveis pela ligação e hidrólise do ATP e fornece a energia para o fechamento do canal (IM et al., 2023; KIRK; WANG, 2011). Diversos preditores *in silico* (REVEL, MutPred, CADD, Mutation Taster, SIFT, Polyphen-2) sugerem que esta substituição seja potencialmente deletéria e é bastante conservada ao longo das espécies. Trata-se de uma variante não descrita no CFTR e ainda classificada como variante de significado incerto devido à escassez de informações clínicas e ausência de estudo funcional (ALONSO et al., 2007; OOI et al., 2015).

No caso 8, descrita a variante c.-9_14del23, ausente em controles populacionais, ela promove a perda do códon iniciador de leitura (p.?) e provavelmente impede a tradução proteica, sendo desta forma considerada patogênica. Variante rara, foi descrita em sete pacientes (ALONSO et al., 2007).

Esses achados demonstram o quanto o diagnóstico molecular da FC é desafiador, principalmente devido à alta heterogeneidade de variantes, genótipos e à dificuldade de prever

sua patogenicidade (BIENVENU; LOPEZ; GIRODON, 2020). Além disso, em países muito miscigenados como o Brasil, o estabelecimento de painéis para triagem restrito às variantes mais frequentes no país pode levar ao subdiagnóstico de variantes causadoras da doença (DA SILVA FILHO et al., 2021). Em Sergipe, caso a investigação molecular tivesse utilizado painéis baseados nas variantes com frequência superior a 1% nos indivíduos com FC da população brasileira, por exemplo, não teríamos identificado cerca de 27% das variantes nesses pacientes, com destaque para a variante p.Ser549Arg. Esta variante, presente em 0,69% dos pacientes com FC no Brasil e em 0,065% no mundo, foi encontrada em 12% (7/58) dos pacientes sergipanos, tornando-os elegíveis para o tratamento com a única droga moduladora fornecida pela rede pública de saúde no Brasil, o Ivacaftor. Cerca de 82,7% dos pacientes do grupo estudado apresentam variantes elegíveis para algum tipo de terapia moduladora do CFTR.

A realização do *CFTR Next Generation Sequencing* revelou variantes patogênicas raras ou nunca descritas. A identificação de um perfil genotípico com características distintas do restante do Brasil foi um dos pontos fortes desse estudo. Estes dados possibilitarão estimar o custo e auxiliarão o planejamento da implementação da terapia com moduladores em Sergipe nos próximos anos. Outro aspecto relevante foi a divulgação de fenótipos não clássicos nessa população, que podem alertar para a suspeita clínica de FC em pacientes não submetidos à TN ou que tiveram resultado falso negativo. Assim como, a realização do diagnóstico precoce de FC em lactentes com desnutrição e distúrbio eletrolítico, mesmo na ausência de sintomas respiratórios concomitantes. Esse conhecimento poderá favorecer a ampliação do conhecimento dos pediatras sobre a doença e poderá auxiliar a redução dos óbitos sem diagnóstico de pacientes com as formas graves da FC.

5.5 Conclusões

A desnutrição e os distúrbios eletrolíticos foram os fenótipos mais frequentes ao diagnóstico em pacientes com FC < 2 anos de idade, associados aos genótipos com duas variantes de classe I a III. As bronquiectasias e pneumonias ocorreram predominantemente em pacientes >10 anos e não apresentaram relação com o genótipo. Os alelos p.Gly542, p.Arg334Trp e p.Ser549Arg estiveram entre as variantes mais frequentes na população em estudo e variantes raras e nunca descritas foram detectadas.

6 CAPÍTULO IV – AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA EM USO DE VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS CONVENCIONAIS.

6.1 Introdução

Além do diagnóstico precoce, o bom estado nutricional está associado a uma melhor função pulmonar e maior sobrevida em pacientes com FC (TURCK et al., 2016). Mas outros fatores podem contribuir para resultados clínicos ruins, como por exemplo: a baixa adesão às recomendações terapêuticas, a sobrecarga gerada pela dinâmica do tratamento e o baixo nível socioeconômico dos pacientes (MIELUS; SANDS; WOYNAROWSKI, 2022).

Pacientes com situações familiares ou sociais complexas podem não ter acesso suficiente a alimentos, suplementos enterais, vitamínicos e medicamentos indispensáveis ao tratamento (LUSMAN; SULLIVAN, 2016; MIELUS; SANDS; WOYNAROWSKI, 2022; TURCK et al., 2016). Essa dificuldade é uma realidade no Brasil. O não fornecimento dos suplementos nutricionais pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em alguns estados, torna a adesão ao tratamento dependente do poder socioeconômico dos pacientes.

Um exemplo dessa situação em Sergipe é o não fornecimento das vitaminas lipossolúveis. Existem polivitamínicos em formulações com doses adaptadas às necessidades dos pacientes com FC, contendo vitaminas hidro e lipossolúveis em veículos que favorecem a sua absorção (BERTOLASO et al., 2014; GONZÁLEZ JIMÉNEZ et al., 2015; NOWAK et al., 2021; SADOWSKA-WODA et al., 2011; SAGEL et al., 2011). No entanto, essas apresentações não são fabricadas no Brasil, apresentam custo elevado e exigem trâmites burocráticos para a sua importação. Sendo assim, os pacientes com FC em Sergipe consomem vitaminas lipossolúveis em apresentação convencional, adquiridas com recursos próprios ou por doação irregular de amostras, e não são submetidos a controle de níveis séricos periódicos que garantam a eficácia dessa reposição.

Portanto, o presente estudo teve como objetivo descrever a antropometria e os biomarcadores nutricionais em pacientes com FC, em uso de vitaminas lipossolúveis convencionais, e verificar a interferência da condição socioeconômica da população e da adesão ao tratamento nos marcadores nutricionais avaliados.

6.2 Material e métodos

6.2.1 Desenho do estudo:

Estudo transversal e analítico, realizado no período de novembro de 2021 a março de 2023.

6.2.2 Amostra

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de FC por dosagem de cloreto no suor ≥ 60 mmol/l, em duas amostras, ou com a identificação de duas variantes genéticas patogênicas (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018; FARRELL et al., 2017b), entre 0 e 16 anos de idade, com insuficiência pancreática exócrina, acompanhados no CRFC/SE. Todos os pacientes encontravam-se em terapia de reposição enzimática e recebiam suplementação de vitaminas lipossolúveis, em apresentação convencional, por período superior a 6 meses. O diagnóstico de insuficiência pancreática exócrina foi confirmado pelo achado clínico de esteatorréia e pela necessidade do uso de enzimas pancreáticas. Os pacientes que não apresentavam esteatorréia tiveram a suficiência pancreática comprovada pela dosagem de elastase fecal e foram excluídos do estudo.

6.2.3 Coleta de dados

Utilizaram-se os dados antropométricos dos pacientes aferidos durante as consultas médicas imediatamente anteriores (intervalo < 60 dias) à data em que foram realizadas as coletas de sangue para a dosagem das proteínas séricas, vitaminas e marcadores bioquímicos do *status* do ferro. As informações socioeconômicas foram estratificadas conforme questionário da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (“https://www.abep.org/criterioBr/01_cceb_2022.pdf”, [s.d.]) e dados demográficos e clínicos foram colhidos dos prontuários médicos.

6.2.4 Variáveis analisadas

As variáveis desfecho foram o Z escore de peso/idade, estatura/idade e de IMC/idade, hemoglobina (HB) e a concentração sérica de albumina, saturação de transferrina, ferritina, vitamina B12 (Vit B12), ácido metilmalônico (MMA), homocisteína (Hcys), ácido fólico, vitamina A (Vit A), vitamina D 25 OH (Vit D), vitamina E (Vit E) e tempo de atividade de protrombina (RNI).

As variáveis independentes foram idade, realização de ressecção intestinal, classe socioeconômica, classes de variantes genéticas, as doses diárias de enzimas pancreáticas por quilo (kg) de peso do paciente, doses diárias de vitaminas A, D, E, B12, ácido fólico, uso de fórmulas ou suplementos calóricos enriquecidos com vitaminas e minerais, adesão referida pelos responsáveis e/ou autorreferida pelos adolescentes sobre o consumo de vitaminas e de enzimas pancreáticas.

Para análise segundo faixa etária os pacientes foram agrupados em < 8 anos e ≥ 8 anos, tendo em vista a recomendação de doses distintas de vitaminas lipossolúveis para esses dois grupos (ATHANAZIO et al., 2017).

As variantes genéticas foram agrupadas em 2 grupos de acordo com as classes funcionais: Grupo 1 (G1) - pacientes com 2 variantes de classe I-III e grupo 2 (G2) - pacientes com 1 variante de classe I-III e outra variante de classe IV-VI. Optou-se por agrupá-las tendo em vista que, em geral, os pacientes com duas variantes de classe I-III apresentam uma doença pancreática mais grave (CASTELLANI; ASSAEL, 2017; ELBORN, 2016; ONG; RAMSEY, 2023).

A dose de enzimas pancreáticas utilizada variou de 500 a 2500UI/kg/refeição, sendo a dose limite diária de 10.000 UI lipase/kg/dia, à exceção de alguns pacientes durante as fases de crescimento acelerado (ATHANAZIO et al., 2017). A suplementação de vitaminas lipossolúveis foi realizada de acordo com as doses recomendadas pelas diretrizes brasileiras de FC (ATHANAZIO et al., 2017). A dose prescrita de vitamina D foi a única vitamina que sofreu variação conforme a necessidade individualizada dos pacientes, pois era a única vitamina lipossolúvel com dosagem de nível sérico disponível em nosso centro.

Para a avaliação socioeconômica foi utilizado o critério de classificação econômica Brasil 2022, desenvolvido pela ABEP, sendo a classe “A” o nível socioeconômico mais favorecido e as classes “D-E” menos favorecidas (https://www.abep.org/criterio-br/01_cceb_2022.pdf, n.d.).

A adesão ao tratamento foi avaliada durante a consulta médica e nutricional pelos membros da equipe do centro de referência em FC. Foi questionado aos cuidadores e adolescentes a regularidade do uso das medicações (enzimas pancreáticas e suplementos vitamínicos) e as doses consumidas. Foi considerada não adesão ao tratamento o uso irregular das medicações ou consumo de doses diferentes das prescritas.

6.2.5 Testes diagnósticos e antropometria

Para a avaliação antropométrica, o peso e a estatura foram aferidos conforme protocolos padronizados (CASADEI; KIEL, 2023). Foram calculados os Z escores dos índices antropométricos estatura/idade (E/I), peso/idade (P/I) e índice de massa corporal (IMC)/idade (IMC/I), utilizando-se os softwares programa WHO ANTHRO e WHO ANTHRO PLUS versão 2.0.2. Crianças e adolescentes foram classificados como estatura adequada para a idade se $E/I \geq -2$ e baixa estatura se $E/I < -2$; peso adequado para a idade se $P/I \geq -2$ e como baixo peso e muito baixo peso quando $P/I < -2$ e < -3 , respectivamente; foi considerado magreza se $IMC/I <$

-2, sobrepeso em crianças menores de 5 anos se $+2 \leq \text{IMC/I} \leq +3$ e acima de 5 anos se $+1 \leq \text{IMC/I} \leq +2$, obesidade se $\text{IMC/I} > +3$ em crianças < 5 anos de idade e naquelas > 5 anos se $+2 \leq \text{IMC/I} \leq +3$ (“WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age.”, 2006).

A coleta dos marcadores bioquímicos e hematológicos foi realizada pela manhã, com pacientes em jejum de pelo menos 4 horas e sem sinais de exacerbações pulmonares ou doenças agudas na ocasião (SANKARARAMAN; HENDRIX; SCHINDLER, 2022). Os valores de referência utilizados para avaliar o estado dos micronutrientes foram:

- Vit A: foi considerado deficiência se níveis < 20 mcg/dL e níveis elevados >70 mcg/dL (FRANCALANCI et al., 2023; LAI et al., 2022; SANKARARAMAN; HENDRIX; SCHINDLER, 2022);

- Vit D: foi considerado deficiência se níveis séricos <20 ng/ml, insuficiência vitamínica se $20 \text{ ng/mL} \leq \text{Vit D} < 30 \text{ ng/mL}$, valores suficientes se $\text{Vit D} \geq 30 \text{ ng/mL}$ e elevado se $\text{Vit D} > 100 \text{ ng/mL}$ (LAI et al., 2022; SANKARARAMAN; HENDRIX; SCHINDLER, 2022);

- Vit E: deficiência se níveis séricos < 4,14 mg/L e elevado se $\geq 14,4 \text{ mg/L}$ (LAI et al., 2022; OKEBUKOLA; KANSRA; BARRETT, 2017);

- Ácido fólico: foi considerado nível sérico $\geq 6 \text{ ng/mL}$ como adequado, possível deficiência entre 3-5,9 ng/ml, deficiência se < 3ng/ml e elevado se >20 ng/ml (MICRONUTRIENT SURVEY MANUAL, 2020);

- Vit B12: valores $\geq 300 \text{ pg/mL}$ foram considerados normais. Valores entre 200 e 300 pg/mL foram considerados limítrofe com necessidade de investigação de outros marcadores, como MMA e Hcys. Níveis < 200 pg/mL foram classificados como deficiência de vit B12 (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2023). Os pacientes com vit B12 limítrofe foram avaliados pelo algoritmo, considerando deficiência se $\text{Vit B12} < 300 \text{ pg/mL}$ e $\text{Hcys} > 6,5 \text{ } \mu\text{mol/L}$ OU $\text{Vit B12} < 300 \text{ pg/mL}$ e $\text{MMA} > 0,28 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (BJØRKE-MONSEN et al., 2008; HANNIBAL et al., 2016; HARRINGTON, 2017; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2023; PANIZ et al., 2005). Níveis de vitamina B12 $\geq 1355 \text{ pg/mL}$ foram considerados elevados (HARRINGTON, 2017).

- HB: o diagnóstico de anemia foi considerado em pacientes com $\text{HB} < 11 \text{ g/L}$ em crianças entre 6 e 59 meses, $\text{HB} < 11,5 \text{ g/L}$ em crianças entre 5 e 11 anos, < 12g/L em adolescentes entre 12 e 14 anos e em mulheres não grávidas com 15 anos ou mais, e $\text{HB} < 13 \text{ g/L}$ em homens com 15 anos ou mais (“WHO I Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control NUTRITIONAL ANAEMIAS: TOOLS FOR EFFECTIVE PREVENTION AND CONTROL”, [s.d.]).

- Ferritina sérica: valores de ferritina $< 30\text{mcg/dl}$ foram classificadas como deficiência de ferro para crianças de 0 a 59 meses e ferritina $< 70\text{mcg/dl}$ para crianças acima de 5 anos e adolescentes, por tratar-se de uma população que habitualmente apresenta inflamação (“WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569880/>”, [s.d.]).

- Saturação de transferrina: considerou deficiência de ferro funcional quando as concentrações de transferrina foram $\leq 20\%$ (PEYRIN-BIROULET; WILLIET; CACOUB, 2015)

- Albumina: foi considerado hipoalbuminemia quando níveis séricos de albumina foram inferiores a $3,5\text{g/dL}$ (LEE et al., 2015).

6.2.6 Análise Estatística

A análise estatística realizada neste estudo foi baseada em uma variedade de métodos estatísticos, incluindo a correlação de *Spearman*, o teste de *Kruskal-Wallis*, o teste de *Mann-Whitney*, o teste de *Dunn*, o teste Qui-Quadrado de *Pearson* e medidas descritivas como mediana, intervalo interquartil, frequência absoluta e percentuais. As medidas descritivas foram utilizadas para descrever as características das variáveis e fornecer informações resumidas sobre os dados coletados. O teste Qui-quadrado foi utilizado para investigar a associação entre diferentes variáveis categóricas. Esse teste permitiu avaliar se as frequências observadas diferiam das frequências esperadas, indicando possíveis associações estatisticamente significativas entre as variáveis. O teste de *Shapiro-Wilk* é um teste estatístico utilizado para verificar se os dados seguem uma distribuição normal. Ele desempenha um papel importante na análise estatística ao permitir a escolha apropriada dos métodos estatísticos paramétricos ou não paramétricos, levando em consideração a normalidade dos dados. Neste estudo, não foi observado normalidade nos dados. Sendo assim, os testes de *Mann-Whitney*, *Kruskal-Wallis* e *Dunn* foram empregados para comparar as medianas de duas amostras, três ou mais amostras independentes e nas múltiplas comparações, respectivamente. A correlação de *Spearman* é uma medida estatística que avalia a força e a direção da relação entre duas variáveis no mínimo ordinais. O coeficiente de correlação varia de -1 a 1, onde -1 indica uma correlação negativa perfeita, 1 indica uma correlação positiva perfeita e 0 indica ausência de correlação. Esta ainda pode ser interpretada como pequena ($|R| < 0,4$), média ($0,4 < |R| < 0,7$) e grande ($|R| > 0,7$).

Avaliou-se a relação entre as dimensões das variáveis desfechos e independentes de maneira ajustada. Para tal aplicou-se o método de regressão linear que equaciona relação entre

uma variável dependente e uma ou mais variáveis independentes por meio de uma combinação linear. Os coeficientes de regressão que identificam o quanto o desfecho é influenciado pelas variáveis independentes podem ser brutos ou padronizados. A validade da regressão linear foi avaliada por meio dos testes de Teste de *Durbin-Watson* (ausência de autocorrelação serial), Teste de *Breusch-Pagan* (homoscedasticidade), Teste de *Shapiro-Wilks* (normalidade dos resíduos) e Fator de Inflação da Variância (VIF - multicolinearidade) que deve ser inferior a 10 (BALTAGI, 2021). Além disso, para testar a hipótese de que a associação entre duas variáveis contínuas era independente de uma variável categórica foi aplicada análise de covariância (ANCOVA). No presente estudo, todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o ambiente de programação R (versão 4.2.3) e aplicou-se um nível de significância de 5% em todos os testes de hipótese.

6.2.7 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 40557520.9.0000.5546, parecer: 4.544.859) e seguiu todos os princípios éticos da Declaração de Helsinque. O consentimento e a participação foram voluntários, e os pacientes e cuidadores foram esclarecidos sobre os riscos e benefícios da pesquisa, e assegurados quanto ao sigilo de dados dos voluntários. Todos os pacientes com idade ≥ 18 anos ou pais / responsáveis pelos menores assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os menores de idade que tinham mais de 6 anos assinaram o termo de assentimento livre e esclarecido (TALE) antes do início do estudo.

6.3 Resultados

A população sergipana de pacientes com FC de 0 a 16 anos de idade, em dezembro de 2021, correspondia a 46 pacientes e todos encontravam-se em seguimento no CRFC/SE. Nenhum paciente apresentava cirrose, havia sido submetido a transplante de órgãos ou encontrava-se em uso de moduladores da CFTR. Foram avaliados 40 crianças e adolescentes com FC, um deles apresentava diabetes relacionado à FC e 2 usavam gastrostomia. Foram excluídos 5 pacientes suficientes pancreáticos e 1 paciente com tempo de seguimento inferior a 6 meses.

A mediana de idade foi de 6,75 anos (IIQ: 2,85-11,61), 21 (52,5%) pacientes eram do sexo masculino, 30 (75%) apresentavam 2 variantes de classe I-III, 34 (85%) já tinham sido infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, 2 (5%) tinham antecedente de ressecção intestinal. Todos os pacientes recebiam enzimas pancreáticas e vitaminas lipossolúveis A, D e E em sua

apresentação convencional. Dezenove (47,5%) pacientes usavam fórmulas lácteas enriquecidas ou suplementos alimentares proteico-calóricos completos, 10 (25%) pacientes encontravam-se em uso de suplementação de ferro e 9 (22,5%) recebiam doses profiláticas de vitamina B12 em polivitamínicos orais. Dos 10 pacientes que receberam reposição oral de ferro, 9 (22,5%) eram lactentes, 6 (15%) receberam dose terapêutica de ferro elementar para tratamento de anemia anteriormente detectada e 4 (10%) estavam em uso de dose profilática, conforme as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria. Dezoito (45%) pacientes tinham baixa condição socioeconômica, com maior risco de insegurança alimentar, e 28 (70%) referiram adesão ao tratamento proposto (Tabela 8).

Tabela 8. Características clínicas da população com fibrose cística avaliada, segundo a faixa etária.

	Total (n= 40/100%)	Faixa Etária		p
		<8 anos (n=24/60%)	≥8 anos (n=16/40%)	
Sexo				
Feminino	19 (47,5)	13 (54,2)	6 (37,5)	0,35 ^F
Masculino	21 (52,5)	11 (45,8)	10 (62,5)	
Grupo de variantes				
Classe I-III	30 (75)	17 (70,8)	13 (81,3)	0,71 ^F
Classe I-III e Classe IV-VI	10 (25)	7 (29,2)	3 (18,8)	
Infecção por Pseudomonas				
Sim	34 (85)	18 (75)	16 (100)	0,06 ^F
Não	6 (15)	6 (25)	0 (0)	
Ressecção intestinal				
Sim	2 (5)	2 (8,3)	0 (0)	0,51 ^F
Não	38 (95)	22 (91,7)	16 (100)	
Situação socioeconômica				
D-E	18 (45)	13 (54,2)	5 (31,3)	0,20 ^F
A-B-C	22 (55)	11 (45,8)	11 (68,8)	
Adesão autorreferida				
Sim	28 (70)	16 (66,7)	12 (75)	0,73 ^F
Não	12 (30)	8 (33,3)	4 (25)	
Fórmulas enriquecidas				
Sim	19 (47,5)	11 (45,8)	8 (50)	1,00 ^F
Não	21 (52,5)	13 (54,2)	8 (50)	
Dose de vitamina A (UI/dia)				
Mediana [IIQ]	6250 [5000;10000]	5041 [5000-6250]	10000 [10000-10000]	<0,01M
Dose de vitamina D (UI/dia)				
Mediana [IIQ]	1250 [1000;2000]	1225 [1000-1250]	2000 [2000-2320]	<0,01M
Dose de vitamina E (UI/dia)				
Mediana [IIQ]	115 [77;192]	77 [77-115]	192 [192-192]	<0,01M
Dose de vitamina B12 (mcg)				
Mediana [IIQ]	0 [0;0]	0 [0-0]	0 [0-0,8]	0,14 M
Dose de ferro elementar (mg/kg/dia)				
Mediana [IIQ]	0 [0-1,6]	0 [0-1,6]	0 [0;0]	0,03 M
Dose de enzimas pancreáticas UI/kg/dia				
Mediana [IIQ]	8621 [7170,6;10101]	8276,9 [6692,4-10172,7]	9020,2 [7582,4-9829,3]	0,63 M

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de Mann-Whitney. F – Teste Exato de Fisher

Os índices antropométricos dos pacientes estão descritos na Tabela 9. A magreza foi detectada em 7 (17,5%) pacientes, 6 deles com idade >8 anos e 2 já utilizavam gastrostomia. A baixa estatura foi identificada em 5 (12,5%) pacientes, 3 deles tinham idade < 8 anos. Os Z escores de P/I e IMC/I foram significativamente mais baixos em pacientes > 8 anos, quando comparados aos < 8 anos ($p=0,048$ e $p=0,04$, respectivamente). A frequência de pacientes com magreza (6 / 37,5%) e com risco de magreza (4 / 25%) foi significativamente maior entre os pacientes > 8 anos quando comparados aos pacientes < 8 anos de idade ($p=0,03$).

Tabela 9. Perfil antropométrico da população em estudo, segundo o grupo etário.

Medidas antropométricas	Total (n=40/100%)	Faixa etária		P
		<8 anos (n=24/60%)	>=8 anos (n=16/40%)	
Z Peso/Idade				
Mediana [IIQ]	-0,9 [-1,7; -0,1]	-0,6 [-1,2--0,1]	-1,7 [-2,3--0,2]	0,048 ^M
Z Estatura/Idade				
Mediana [IIQ]	-0,6 [-1,4;0,1]	-0,3 [-1,2-0,3]	-1,1 [-1,8-0,1]	0,244 ^M
Categoria Z Estatura/Idade n(%)				
<-2	5 (12,5)	3 (12,5)	2 (12,5)	1,00 ^F
≥-2	35 (87,5)	21 (87,5)	14 (87,5)	
Z IMC/Idade				
Mediana [IIQ]	-0,7 [-1,5;0,2]	-0,4 [-0,9-0,3]	-1,4 [-2,3--0,4]	0,04 ^M
Categoria Z IMC/Idade n (%)				
<-2	7 (17,5)	1 (4,2)	6 (37,5)	0,03 ^Q
≥-2 e <-1	8 (20)	4 (16,7)	4 (25)	
≥-1 e <0	14 (35)	11 (45,8)	3 (18,8)	
≥0	11 (27,5)	8 (33,3)	3 (18,8)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. DP – Desvio-padrão. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de *Mann-Whitney*. F – Teste Exato de *Fisher*. Q – Teste Qui-Quadrado de *Pearson*.

Na figura 4 é possível observar que com o avanço da idade há uma queda progressiva no Z escore de IMC/I. Aos 4 anos de idade aumenta a frequência de pacientes com risco de magreza, independente do paciente apresentar 2 variantes de classe I-III (G1) ou pelo menos 1 variante de classe IV-VI (G2) (Figura 5).

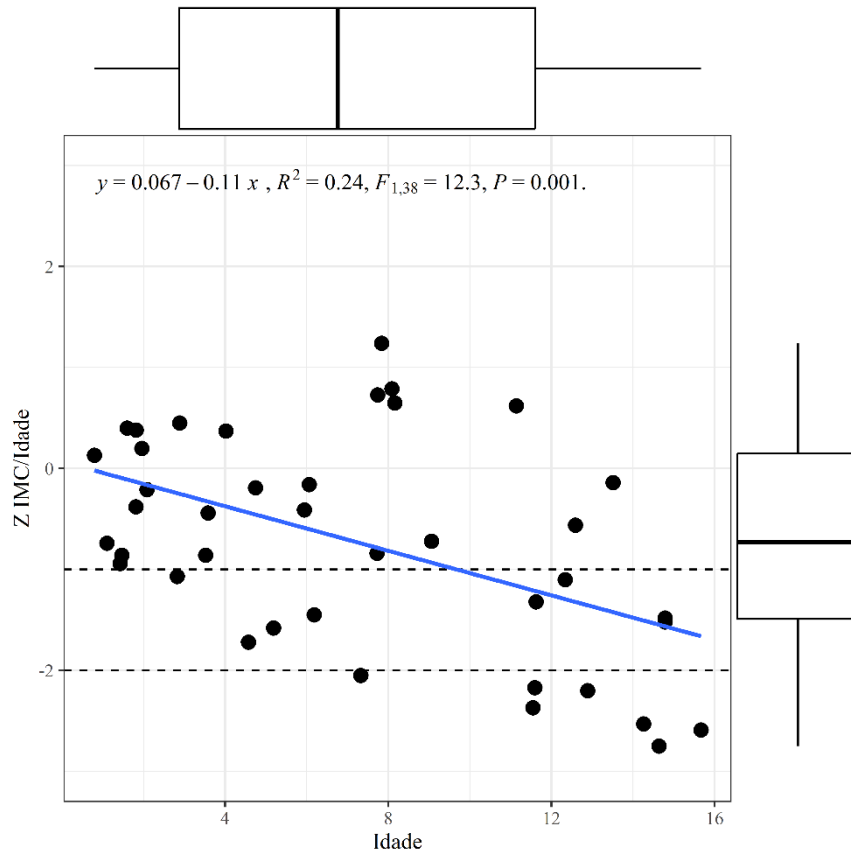


Figura 4. Distribuição do Z escore de IMC/I segundo idade.

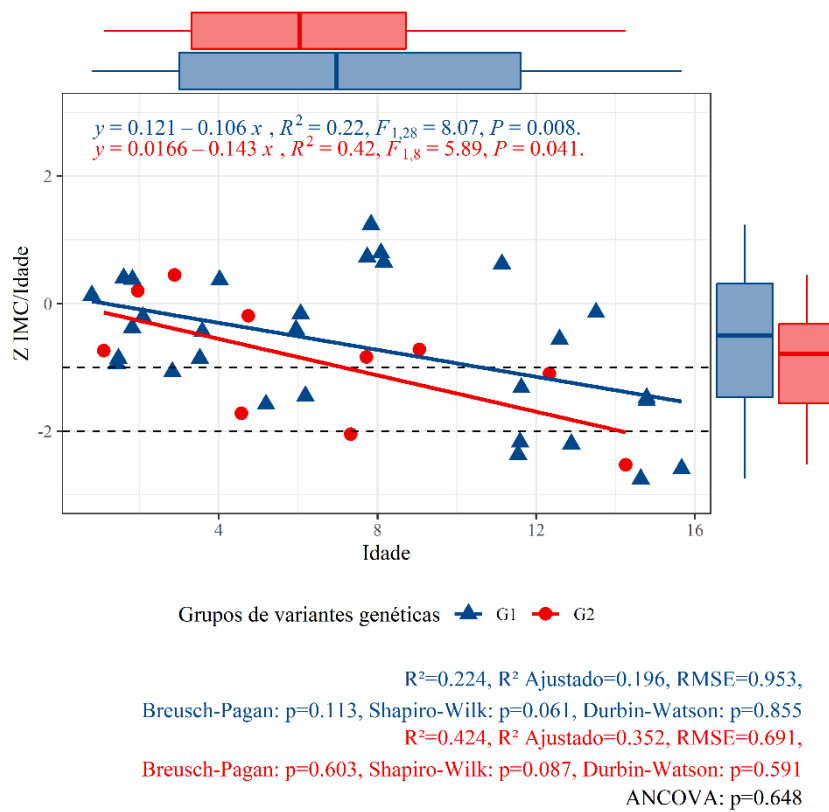


Figura 5. Distribuição do Z escore de IMC/I segundo grupo de variantes genéticas.

Os biomarcadores do *status* do ferro, o RNI e a concentração sérica de albumina, ácido fólico, vitaminas A, D, E e B12 estão descritos na Tabela 8. Todos os pacientes apresentaram níveis séricos normais de albumina ($>3,5\text{mg/dL}$) com mediana de $4,5\text{ g/dL}$ (IIQ: $4,4\text{-}4,6\text{g/dL}$) e RNI normais ($\text{RNI}<1,5$), com mediana de $1,1$ (IIQ $1\text{-}1,1$). Nenhum paciente apresentava cirrose, nem colestase.

Um (2,5%) paciente apresentou anemia, 23 (57,5%) apresentaram deficiência de ferro (saturação de transferrina $<20\%$) e não houve diferença significativa do *status* de ferro entre os grupos etários. Os níveis de hemoglobina foram mais altos nos pacientes > 8 anos de idade ($p<0,01$).

Não foi observada deficiência de ácido fólico na população em estudo e 14 (37,8%) dos indivíduos apresentavam níveis elevados. Nenhum paciente recebeu suplemento de ácido fólico durante o período do estudo. Foi observada deficiência de vitamina B12 em 3 (7,5%) pacientes com a concentração sérica desta vitamina entre 200 e 300pg/ml e Hcys e/ou MMA elevados. Dentre os pacientes com deficiência de vit B12, dois eram lactentes (com deficiência concomitante de ferro, recebiam leite materno e alimentação complementar), um era adolescente e nenhum desses pacientes tinha sido submetido a ressecção intestinal. Os dois pacientes com ressecção intestinal avaliados apresentavam níveis séricos de Vit B12, MMA e Hcys dentro dos valores de referência e não usavam suplementação de Vit B12. Nenhuma das crianças diagnosticadas com deficiência de Vit B12 apresentou sinais e sintomas neurológicos clinicamente significativos.

Um paciente (2,5%) apresentou deficiência de vitamina A, 2 (5%) apresentaram deficiência de vitamina D e 2 (5%) deficiência de vitamina E. Níveis insuficientes de vitamina D foram observados em 9 pacientes (22,5%) e níveis elevados de vitamina A e E em 2 (5%) e 7 (17,5%) pacientes, respectivamente. Os níveis séricos de vitamina D foram mais altos em pacientes < 8 anos de idade ($p<0,01$). Todos os pacientes que apresentaram deficiência de vitaminas lipossolúveis referiam não adesão ao tratamento. Os dois pacientes com deficiência de vitamina D tinham idade superior a 8 anos de idade.

Tabela 10. Descrição dos biomarcadores de nutrientes, percentuais de déficit e toxicidade, segundo grupo etário.

Biomarcadores (n/%)	Total	Faixa Etária		P
		<8 anos (n=24/60%)	≥8 anos (n=16/40%)	
Albumina (40/100%)				
Mediana [IIQ]	4,5 [4,4;4,6]	4,5 (4,3-4,6)	4,5 (4,4-4,7)	0,71 ^M
Categoria Albumina n (%)				
Normal >3,5 g/dL	40 (100)	24 (100)	16 (100)	*
Hemoglobina (40/100%)				
Mediana [IIQ]	13,4 [12,3;14,1]	12,7 (12-13,3)	14 (13,7-14,4)	<0,01 ^M
Categoria hemoglobina n (%)				
Deficiência	1 (2,5)	1 (4,2)	0 (0)	1,00 ^F
Normal	39 (97,5)	23 (95,8)	16 (100)	
Ferritina (29/72,5%)				
Mediana [IIQ]	39,3 [22,4;54,7]	39,3[21,9-53,4]	43,6[30-54,7]	0,43 ^M
Categoria Ferritina n (%)				
Deficiência	18 (64,3)	11 (57,9)	7 (77,8)	0,42 ^F
Normal	10 (35,7)	8 (42,1)	2 (22,2)	
Saturação de Transferrina (40/100%)				
Mediana [IIQ]	0,2 [0,1;0,2]	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,3)	0,19 ^M
Categoria de Saturação de transferrina n (%)				
Deficiência <20%	23 (57,5)	16 (66,7)	7 (43,8)	0,20 ^F
Normal ≥20%	17 (42,5)	8 (33,3)	9 (56,3)	
Vitamina A (40/100%)				
Mediana [IIQ]	0,4 [0,3;0,6]	0,4 (0,3-0,6)	0,4 (0,3-0,5)	0,37 ^M
Categoria de Vitamina A n (%)				
Deficiência <20 mcg/dL	1 (2,5)	1 (4,2)	0 (0)	0,50 ^Q
Normal ≥ 20mcg/dL e ≤70mcg/dL	37 (92,5)	21 (87,5)	16 (100)	
Elevado >70mcg/dL	2 (5)	2 (8,3)	0 (0)	
Vitamina D (40/100%)				
Mediana [IIQ]	36,6 [29,7;43,9]	38,8 (30,2-46,4)	32,1 (28,1-38,6)	<0,01 ^M
Categoria Vitamina D n (%)				
Deficiência <20ng/ml	2 (5)	0 (0)	2 (12,5)	0,21 ^Q
Insuficiência ≥20ng/ml e <30ng/ml	9 (22,5)	5 (20,8)	4 (25)	
Normal ≥30ng/ml	29 (72,5)	19 (79,2)	10 (62,5)	
Elevado >100 ng/ml	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Vitamina E (40/100%)				
Mediana [IIQ]	8,9 [6,8;12,7]	9 (6,8-14)	8,7 (7,2-11,2)	0,82 ^M
Categoria Vitamina E n (%)				
Deficiência <4,14mg/L	2 (5)	2 (8,3)	0 (0)	0,49 ^Q
Normal ≥ 4,14mg/L e <14,4mg/L	31 (77,5)	17 (70,8)	14 (87,5)	
Elevado ≥ 14,4mg/L	7 (17,5)	5 (20,8)	2 (12,5)	
RNI (40/100%)				
Mediana [IIQ]	1,1 [1;1,1]	1 (1-1,1)	1,1 (1-1,1)	0,19 ^M
Categoria RNI n (%)				
Normal <1,5	40 (100)	24 (100)	16 (100)	*
Vitamina B12 (40/100%)				
Mediana [IIQ]	676,5[520,5;811]	680(598,5-967)	665,5(501,5-769)	0,58 ^M
Categoria Vitamina B12 n (%)				
Deficiência <200pg/ml	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00 ^Q
Limitrofe ≥200pg/ml e <300pg/ml	3 (7,5)	2 (8,3)	1 (6,3)	
Normal ≥300pg/ml	35 (87,5)	21 (87,5)	14 (87,5)	
Elevado ≥1355pg/ml	2 (5)	1 (4,2)	1 (6,3)	
Ácido metilmalônico (40/100%)				
Mediana [IIQ]	0,1 [0,1;0,2]	0,1 (0,1-0,2)	0,1 (0,1-0,1)	0,21 ^M
Categoria Ácido metilmalônico n (%)				
Normal <0,28 μmol/L	36 (90)	20 (83,3)	16 (100)	0,14 ^F
Elevado ≥ 0,28 μmol/L	4 (10)	4 (16,7)	0 (0)	

Biomarcadores (n/%)	Total	Faixa Etária		P
		<8 anos (n=24/60%)	≥8 anos (n=16/40%)	
Homocisteína (n/100%)				
Mediana [IIQ]	7,9 [6,9;9,2]	7,3 (6-8,7)	8,8 (7,7-10)	0,06 ^M
Categoria da Homocisteína n (%)				
Deficiência	32 (80)	20 (83,3)	12 (75)	0,83 ^Q
Normal	5 (12,5)	2 (8,3)	3 (18,8)	
Hiperhomocisteinemia moderada	3 (7,5)	2 (8,3)	1 (6,3)	
Ácido Fólico (37/92,5%)				
Mediana [IIQ]	18,8 [17,7;24]	19,3 (17,7-24,8)	18,3 (16,3-20,1)	0,15 ^M
Categoria de ácido fólico n (%)				
Deficiência <3ng/ml	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Possível deficiência ≥3ng/ml e <6ng/ml	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Normal ≥6ng/ml	23 (62,2)	11 (52,4)	12 (75)	0,19 ^F
Elevado >20ng/ml	14 (37,8)	10 (47,6)	4 (25)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. DP – Desvio-padrão. IIQ – Intervalo Interquartil. M – Teste de *Mann-Whitney*. F – Teste Exato de *Fisher*. Q – Teste Qui-Quadrado de *Pearson*.

A análise multivariada demonstrou que os fatores associados ao índice P/I (Figura 6) foram a idade do paciente (B -0,18; IC 95%: -0,29 a -0,08), doses de enzimas pancreáticas (B -0,22; IC 95%: -0,41 a -0,03) e doses de vitamina D prescritas (B 0,46; IC 95%: 0,12 a 0,8). As variáveis associadas ao índice E/I (Figura 7) foram as doses de enzimas pancreáticas (B -0,24; IC 95%: -0,47 a -0,01), níveis séricos de Vit B12 (B -1,7; IC 95%: -3,27 a -0,14) e a saturação de transferrina (B -0,05; IC 95%: -0,11 a 0). As variáveis associadas ao índice IMC/I (Figura 8) foram a idade do paciente (B -0,2; IC 95%: -0,3- -0,09) e doses de vitamina D prescritas (B 0,47; IC 95%: 0,13- 0,8).

Com relação aos biomarcadores dos nutrientes avaliados, foi observada na análise multivariada associação significativa entre os níveis séricos das vitaminas A, D e E e a adesão ao tratamento (B -0,15; IC 95%: -0,27 a -0,03), (B -0,17; IC 95%: -0,27 a -0,06) e (B -0,16; IC 95%: -0,32 a -0,01), respectivamente (Figuras 10, 11 e 12). O genótipo com 1 variante de classe I-III + 1 variante de classe IV-VI e a situação socioeconômica estiveram associadas apenas aos níveis séricos de vitamina E (B 0,22; IC 95%: 0,07 a 0,38), (B 0,15; IC 95%: 0,01 a 0,30), respectivamente (Figura 9). Foi observada associação negativa entre a dose de vitamina D prescrita e níveis séricos desta vitamina (B -0,05; IC 95%: -0,09- 0,0) (Figura 12).

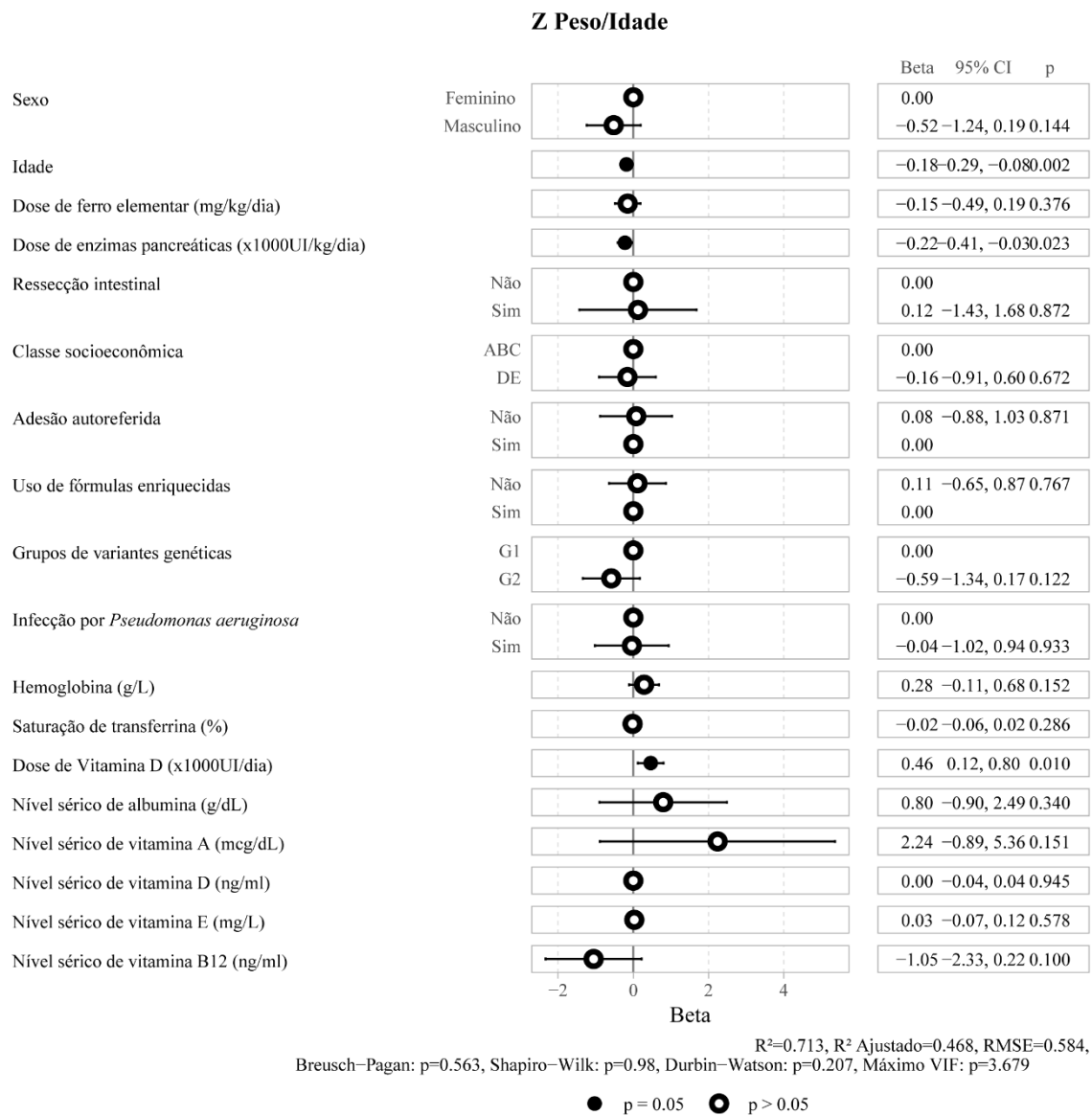


Figura 6. Análise multivariada do Z escore Peso/Idade.

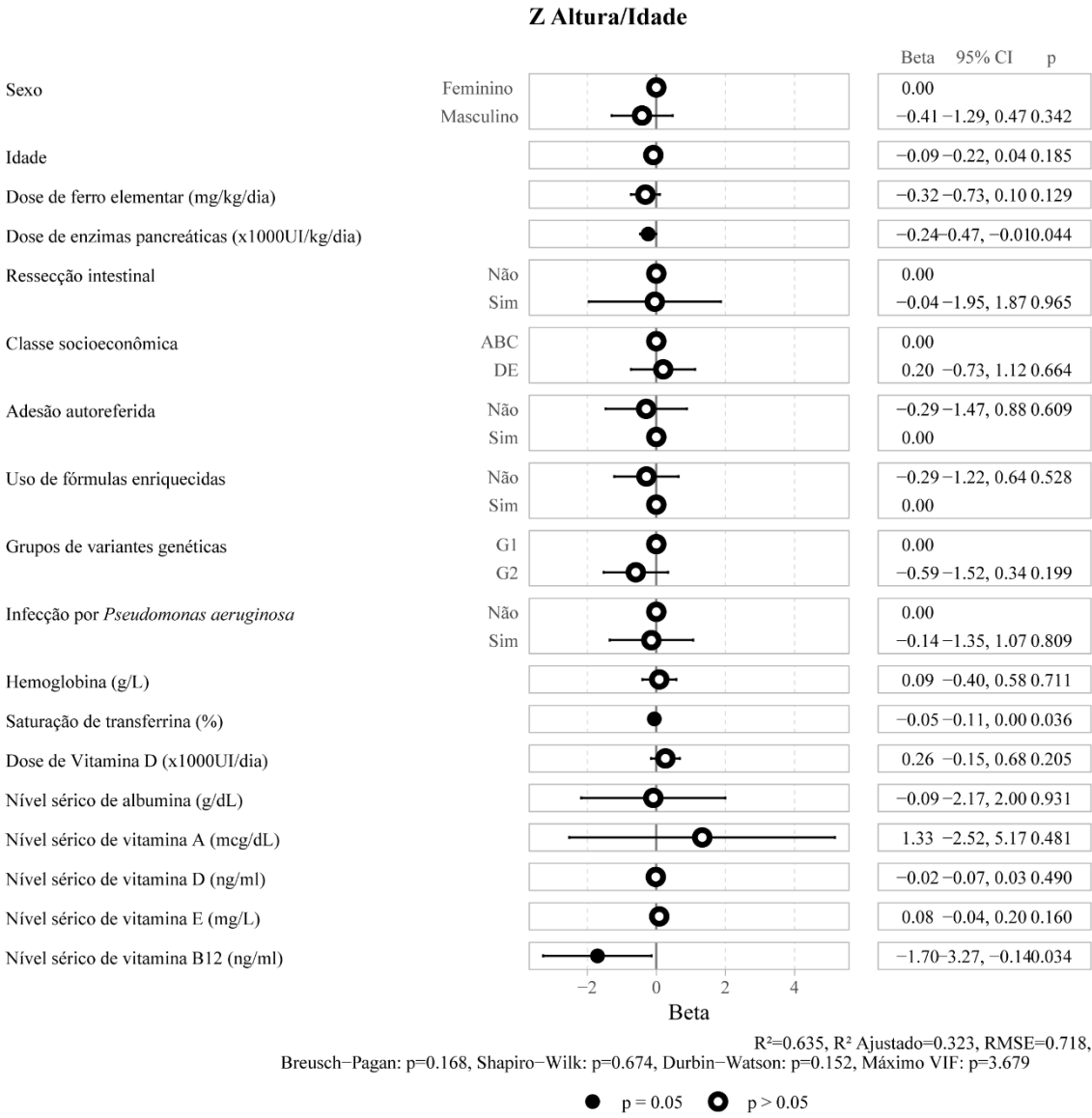


Figura 7. Análise multivariada do Z escore Estatura/Idade.

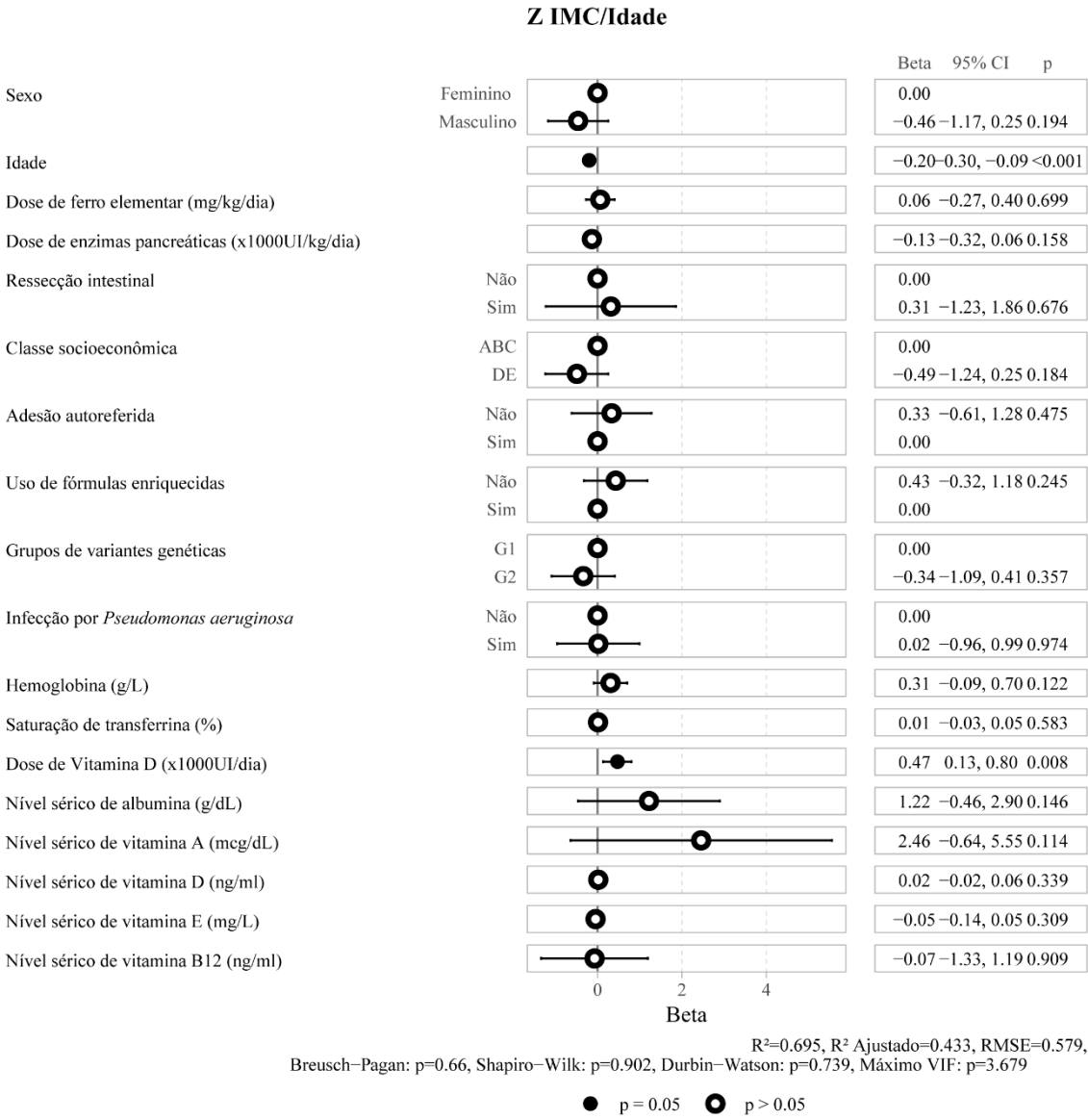


Figura 8. Análise multivariada do Z escore IMC/Idade.

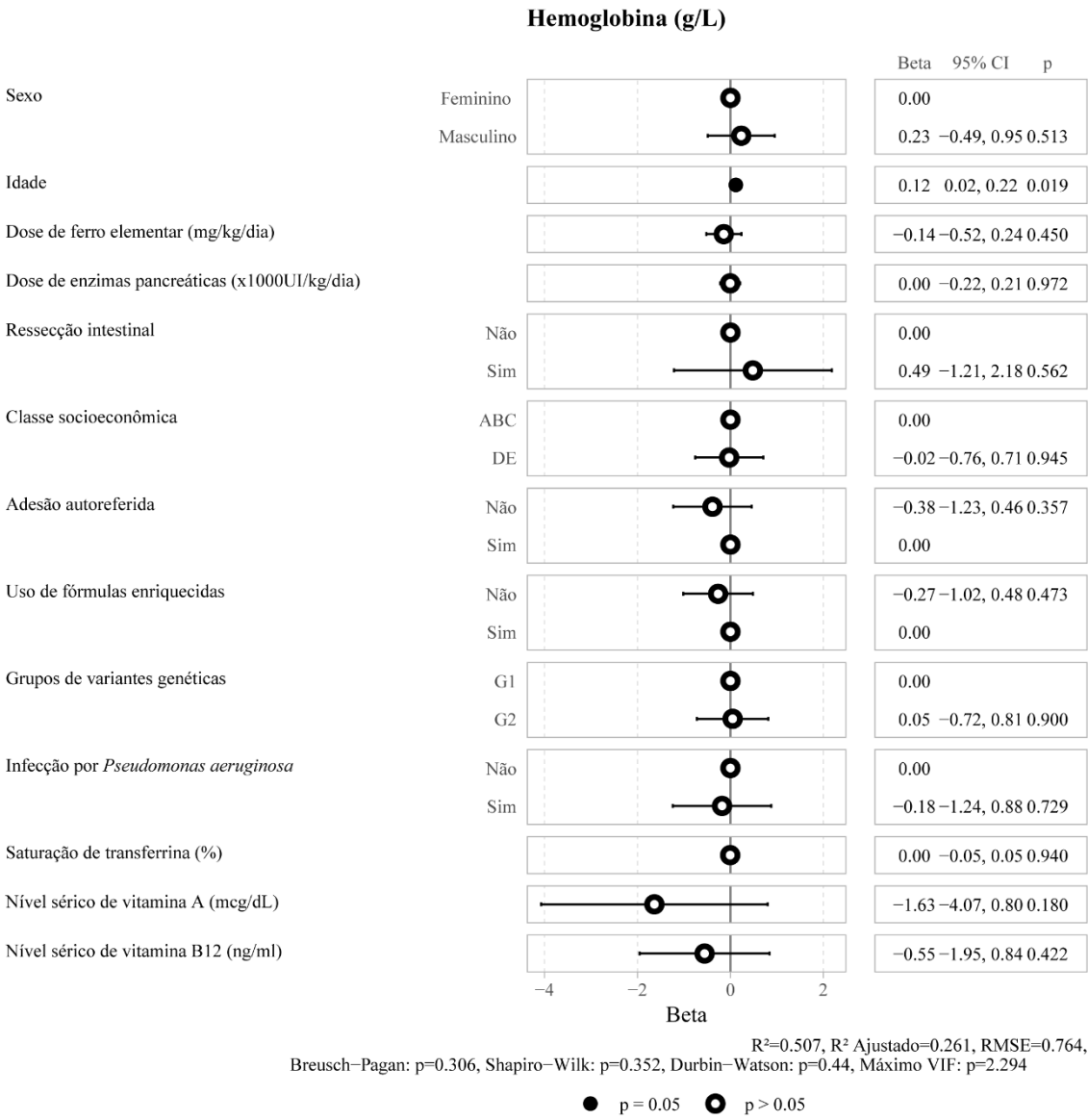


Figura 9. Análise multivariada dos níveis de hemoglobina.

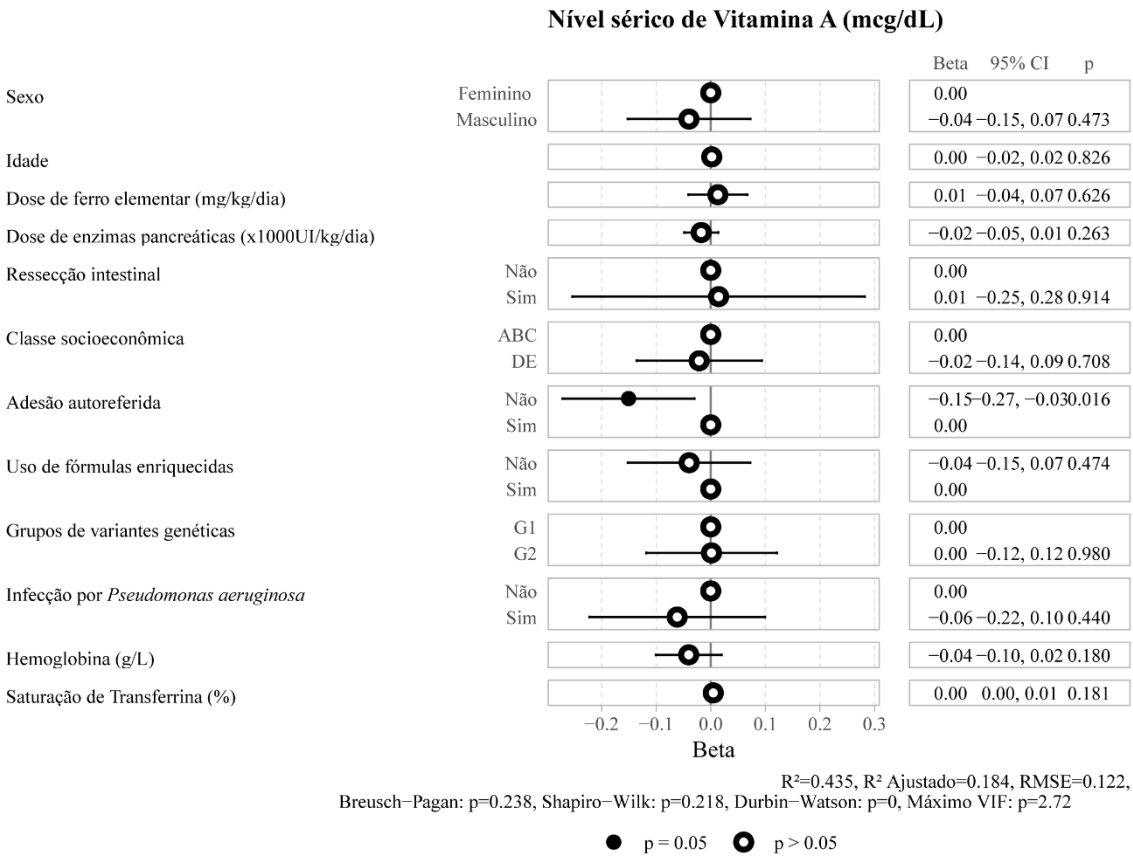


Figura 10. Análise multivariada dos níveis séricos de vitamina A.

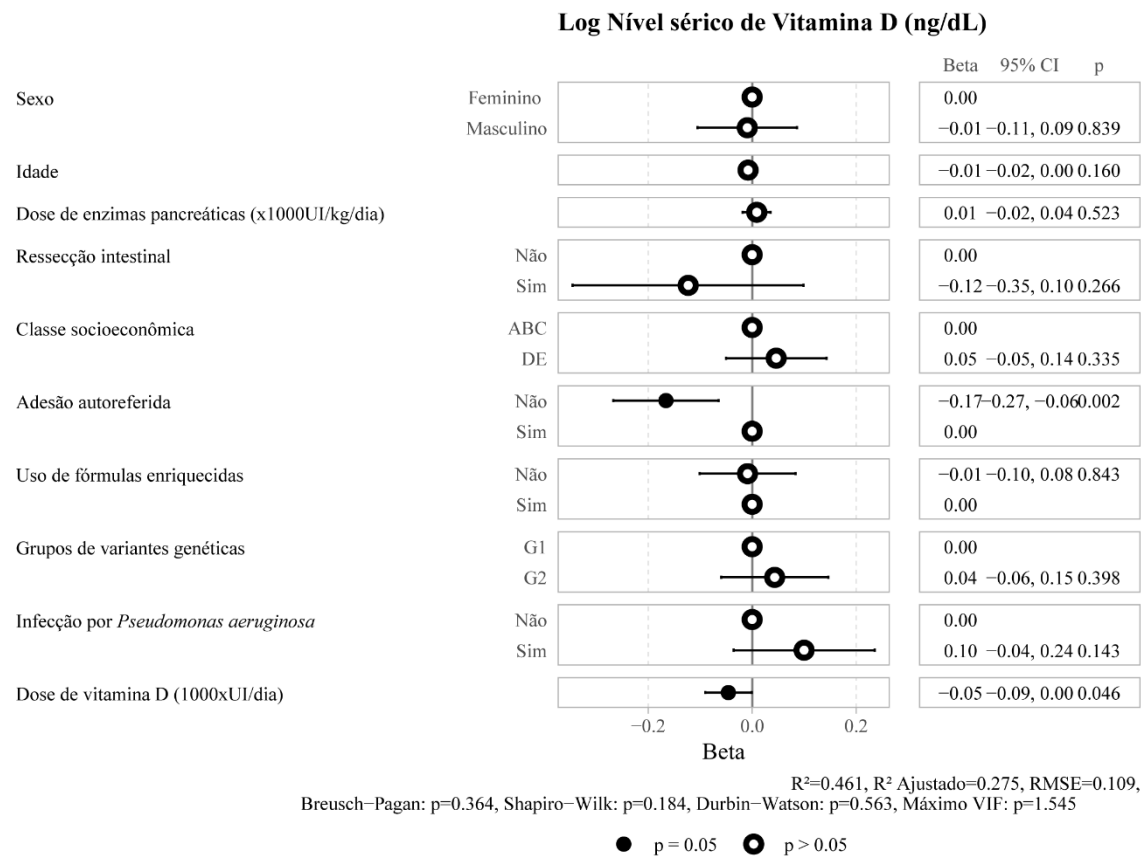


Figura 11. Análise multivariada dos níveis séricos de vitamina D.

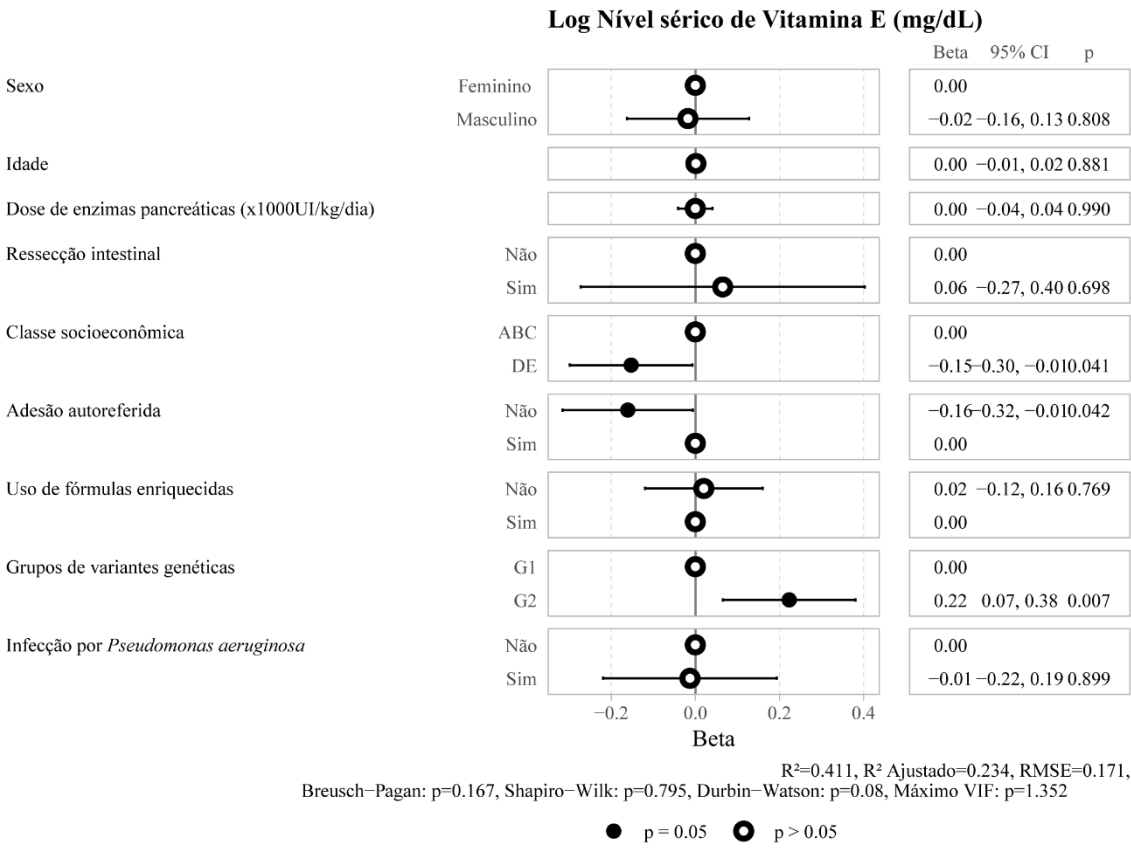


Figura 12. Análise multivariada dos níveis séricos de vitamina E

6.4 Discussão

A população selecionada para o presente estudo apresenta algumas particularidades que a diferencia de outras populações de pacientes com FC incluídas em estudos, brasileiros e internacionais, que avaliam parâmetros antropométricos e níveis séricos de nutrientes. Todos os pacientes avaliados tinham insuficiência pancreática exócrina e receberam vitaminas lipossolúveis em apresentação convencional, adquiridas com recursos próprios ou por doação irregular de amostras. No entanto, a frequência de deficiência das vitaminas A, D e E na população avaliada não foi expressiva e o principal fator associado aos níveis séricos dessas vitaminas foi a adesão ao tratamento. Esse achado sugere que a suplementação de vitaminas lipossolúveis na formulação convencional pode ser eficaz na prevenção da deficiência dessas vitaminas em pacientes com FC e insuficiência pancreática, em uso de terapia de reposição de enzimas pancreáticas (TREP).

As taxas de deficiência de vitaminas A e E (2,5% e 5%, respectivamente) foram mais baixas do que as encontradas em estudos realizados na Austrália e Polônia, que demonstraram deficiência dessas vitaminas em 13-16% dos pacientes avaliados (RANA et al., 2014; SAPIEJKA et al., 2017). O estudo que apresentou resultado semelhante aos nossos incluíram apenas crianças de 0 a 3 anos de idade com FC, nos EUA, e encontraram deficiência de vitamina A e E em 3% e 5% dos pacientes, respectivamente (LAI et al., 2022).

Outros estudos compararam os níveis séricos de vitaminas lipossolúveis de pacientes que receberam reposição com polivitamínicos específicos para pacientes com FC. Essas apresentações utilizaram veículos diversos, desde matrizes lipídicas modificadas a vitaminas miscíveis em água, cuja proposta seria uma melhor absorção comparada às vitaminas convencionais, associada à praticidade de consumo de vários micronutrientes em um produto único. Porém, os resultados demonstraram taxas de deficiência de vitaminas A, D, e E superiores às observadas no presente estudo (BERTOLASO et al., 2014; GONZÁLEZ JIMÉNEZ et al., 2015; LEPAGE et al., 2002).

Os nossos pacientes utilizaram suplementos vitamínicos à base óleo, disponíveis no mercado para a população em geral, em formulações de menor custo, e apresentaram baixas taxas de deficiência das vitaminas A, D e E, o que favorece a hipótese de que outros fatores podem ter maior contribuição para a deficiência de vitaminas lipossolúveis em pacientes com FC, para além da forma de apresentação dessas vitaminas. Todos os pacientes com deficiência de vitamina A e E no presente estudo referiram não adesão ao tratamento e, ao analisarmos o modelo multivariado, a única variável que influenciou negativamente os níveis séricos das três vitaminas lipossolúveis avaliadas foi a não adesão ao tratamento, achado semelhante ao

encontrado no estudo FIRST (LAI et al., 2022). Além disso, o modelo multivariado demonstrou associação negativa entre as doses de vitamina D prescritas e concentrações séricas de vitamina D, possivelmente por essa ter sido a vitamina que teve sua concentração sérica monitorada e a dose ajustada durante o seguimento.

É importante ressaltar que há uma diversidade de resultados nos estudos sobre a resposta à suplementação vitamínica em pacientes com FC. Os níveis séricos de vitaminas variam de deficiência a níveis tóxicos, apesar das formulações atenderem às diretrizes que norteiam essa suplementação (ATHANAZIO et al., 2017; CASTELLANI et al., 2018; NERI et al., 2022; SANKARARAMAN; HENDRIX; SCHINDLER, 2022; SMYTH et al., 2014; TURCK et al., 2016).

Elevada concentração sérica de vitamina A e E também foi detectada no presente estudo. A frequência de pacientes que apresentaram concentrações séricas elevadas de vitamina A foi superior à encontrada em crianças holandesas (5% vs 0,3%) que receberam dose inferior às recomendações atuais para FC (WOESTENENK et al., 2016). Possivelmente, o uso contínuo de altas doses de vitaminas lipossolúveis com base nas recomendações para FC sem monitoramento laboratorial periódico dessas vitaminas em nosso centro pode ter levado a concentrações elevadas de vitamina A e E em alguns pacientes. Esses achados levam ao questionamento se as recomendações europeias e norte-americanas para a suplementação de vitamina A e E na FC poderiam ser excessivas para uma parcela desses pacientes e reforçam a importância do monitoramento regular das concentrações séricas dessas vitaminas e da suplementação individualizada.

Os pacientes com 1 variante de classe IV-VI no genótipo e uma melhor condição socioeconômica apresentaram níveis mais elevados de vitamina E. Essa associação pode ser explicada por uma insuficiência pancreática possivelmente mais leve nos pacientes com variantes de classe IV-VI e por uma melhor adesão à suplementação desta vitamina em melhores condições socioeconômicas. Dentre as vitaminas lipossolúveis prescritas no presente estudo, a formulação da vitamina E foi a de maior custo e todos os pacientes do presente estudo adquiriram as vitaminas com recursos próprios, o que pode ter interferido na adesão à suplementação.

Todos esses achados demonstram o quanto o monitoramento dos níveis séricos de vitaminas lipossolúveis é essencial para individualizar o tratamento dos pacientes com FC e evitar complicações de hipo e hipervitaminoses, além de favorecer um melhor controle da adesão ao tratamento prescrito (RANA et al., 2014). Essa monitorização deverá ocorrer de forma ainda mais rigorosa com o início do uso das terapias moduladoras da CFTR, as quais

apresentam efeitos benéficos comprovados sobre a melhora do estado nutricional, aumento dos níveis séricos de vitaminas lipossolúveis, melhora da função respiratória, redução das exacerbações pulmonares e normalização dos níveis de cloreto no suor (FRANCALANCI et al., 2023).

Em termos antropométricos, a maioria (82,5%) da população avaliada era eutrófica, embora 20% já apresentasse risco de magreza ($-2 \leq Z \text{ IMC/I} < -1$). Os índices antropométricos $Z \text{ P/I}$ e $Z \text{ IMC/I}$ foram mais baixos em pacientes > 8 anos de idade havendo uma queda progressiva do índice $Z \text{ IMC/I}$ com o avanço da idade. Além disso, no modelo multivariado a idade esteve negativamente associada aos índices $Z \text{ P/I}$ e $Z \text{ IMC/I}$, o que provavelmente está relacionado à evolução natural da doença. Resultados semelhantes foram observados em estudo brasileiro, de centro único, que avaliou 101 crianças e adolescentes e observou piora progressiva do $Z \text{ IMC/I}$ com o avanço da idade (NERI; BERGAMASCHI; SILVA FILHO, 2019). A progressão da FC em adolescentes e adultos envolve aumento concomitante das complicações metabólicas (diabetes, doença hepática, hipercatabolismo pela doença pulmonar), que causam déficits nutricionais e declínio dos índices antropométricos (SMYTH et al., 2014; TURCK et al., 2016).

Doses maiores de vitamina D prescritas estiveram associadas a maiores índices de $Z \text{ P/I}$ e $Z \text{ IMC/I}$, semelhante ao encontrado em um estudo de coorte prospectiva e intervencionista de Israel, que observou aumento no IMC ao longo de 16 meses de suplementação de vitamina D, além de associação inversa entre a concentração sérica desta vitamina e exacerbações pulmonares em pacientes com FC (ABU-FRAIHA et al., 2019). De forma contrária, estudo realizado com crianças e adolescentes brasileiros não encontrou associação entre os índices $Z \text{ IMC/I}$ e $Z \text{ E/I}$ e a concentração sérica de vitamina D, mas encontrou associação entre hipovitaminose D e maior frequência de exacerbações pulmonares (ONGARATTO et al., 2018).

Uma possível explicação para o achado do presente estudo é a ocorrência de melhor ganho pondero-estatural em pacientes com menores índices de exacerbações pulmonares pelo consumo de doses maiores de vitamina D. Estudos tentam demonstrar o efeito imunomodulador da vitamina D sobre a redução das exacerbações pulmonares em pacientes com FC (GROSSMANN et al., 2012; PINCIKOVA et al., 2017). Entretanto, ensaio clínico duplo-cego, multicêntrico, randomizado e controlado por placebo demonstrou que a administração de altas doses de vitamina D em adultos com FC, no momento da exacerbação pulmonar aguda da FC, não melhorou a sobrevida desses pacientes em 1 ano e não favoreceu a recuperação da função pulmonar (TANGPRICHA et al., 2019).

Doses de TREP estiveram negativamente associadas aos índices Z P/I e Z IMC/I. Esta associação pode ter ocorrido devido ao uso de doses maiores da TREP em pacientes com dificuldade de ganho de peso e de estatura. A falta de evidências de como ajustar as dosagens de enzimas em diferentes graus de IP pode ter contribuído para esse achado. A recomendação das diretrizes é que o ajuste de dose da TREP seja determinado clinicamente, monitorando o estado nutricional, sinais e sintomas de má absorção e apetite excessivo com falta ganho de peso, apesar de boa adesão ao tratamento e de ingestão energética adequada (CASTELLANI et al., 2018; SMYTH et al., 2014; TURCK et al., 2016).

Nenhum paciente avaliado apresentou deficiência de vitamina B12 pela dosagem isolada da concentração sérica desta vitamina. As 3 crianças que apresentavam concentração limítrofe de vitamina B12 sérica tiveram a deficiência confirmada pelo algoritmo (Vit B12 <300 pg/ml and Hcys >6.5 μ mol/L or MMA >0.28 μ mol/L), sem, no entanto, apresentar antecedente de ressecção intestinal ou vegetarianismo (MAQBOOL et al., 2014). É provável que a deficiência de vitamina B12 detectada nos lactentes nesse estudo seja decorrente de baixos estoques endógenos desses bebês associados à deficiência materna secundária à pouca ingestão de alimentos de origem animal pelo baixo nível socioeconômico (DROR; ALLEN, 2008; ULAK et al., 2016). No adolescente, a deficiência de vitamina B12 pode ter ocorrido por má absorção intestinal não controlada, associada à vulnerabilidade nutricional, uma vez que ele se encontrava em situação de magreza, com baixa estatura e muito baixo peso, tinha uma condição socioeconômica baixa (nível DE), sem adesão ao tratamento e não consumia suplemento energético-proteico (MAQBOOL et al., 2014; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2023).

A concentração sérica de vitamina B12 esteve inversamente associada ao índice antropométrico Z E/I, semelhante ao achado de outro estudo, possivelmente pelo maior consumo de vitamina B12 contida em suplementos alimentares e vitamínicos em pacientes mais velhos com pior função pulmonar e precário estado nutricional (MAQBOOL et al., 2014), o que poderia também explicar a associação negativa entre Z E/I e índices de saturação de transferrina no presente estudo.

As limitações deste estudo foram a análise transversal, que não permite atribuir uma relação de causalidade para as associações encontradas, e a inviabilidade de fazer uma avaliação direta da adesão para pacientes que usam medicações administradas em várias doses ao longo do dia (enzimas pancreáticas, por exemplo). No entanto, o viés de informação sobre a adesão ao tratamento foi minimizado pela realização da entrevista pelos profissionais que já acompanham esses pacientes ao longo de anos, com os quais já existe um vínculo de confiança estabelecido. As vantagens deste estudo incluem a aplicação de análise multivariada ajustada

pelo genótipo, o status socioeconômico e a adesão ao tratamento, e a seleção de uma população mais controlada incluindo apenas pacientes insuficientes pancreáticos, sem cirrose, sem antecedente de transplante de órgãos e sem uso de moduladores da CFTR.

6.5 Conclusões

Os pacientes avaliados apresentaram declínio progressivo da massa corporal com o avanço da idade e o Z IMC/I foi maior quanto maior a dose de vitamina D prescrita, independente do genótipo do paciente. A prevalência de deficiência das vitaminas A, D e E nesta população não foi expressiva, apesar da insuficiência pancreática exócrina e da suplementação destas vitaminas em formulações convencionais, sendo que o principal fator determinante dos níveis séricos das vitaminas lipossolúveis avaliadas foi a adesão dos pacientes à suplementação.

7 CONCLUSÕES

A desnutrição e os distúrbios eletrolíticos foram os fenótipos mais frequentes ao diagnóstico em pacientes com FC < 2 anos de idade, associados aos genótipos com duas variantes de classe I a III. As bronquiectasias e pneumonias ocorreram predominantemente em pacientes >10 anos e não apresentaram relação com o genótipo. Os alelos p.Gly542, p.Arg334Trp e p.Ser549Arg estiveram entre as variantes mais frequentes na população em estudo e variantes raras e nunca descritas foram detectadas.

Os pacientes avaliados apresentaram declínio progressivo da massa corporal com o avanço da idade e o Z IMC/I foi maior quanto maior a dose de vitamina D prescrita, independente do genótipo do paciente. A prevalência de deficiência das vitaminas A, D e E nesta população não foi expressiva, apesar da insuficiência pancreática exócrina e da suplementação destas vitaminas em formulações convencionais, sendo que o principal fator determinante dos níveis séricos das vitaminas lipossolúveis avaliadas foi a adesão dos pacientes à suplementação.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, J.; HART, A. Measuring and reporting quality of life outcomes in clinical trials in cystic fibrosis: a critical review. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 3, n. 1, p. 19, 24 dez. 2005.
- ABDUL AZIZ, D. et al. Characteristics of electrolyte imbalance and pseudo-bartter syndrome in hospitalized cystic fibrosis children and adolescents. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 21, n. 3, p. 514–518, maio 2022.
- ABU-FRAIHA, Y. et al. Increasing Vitamin D Serum Levels Is Associated With Reduced Pulmonary Exacerbations in Patients With Cystic Fibrosis. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 68, n. 1, p. 110–115, jan. 2019.
- ACCURSO, F. J.; SONTAG, M. K.; WAGENER, J. S. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 147, n. 3, p. S37–S41, set. 2005.
- ALONSO, M. J. et al. Spectrum of Mutations in the *CFTR* Gene in Cystic Fibrosis Patients of Spanish Ancestry. **Annals of Human Genetics**, v. 71, n. 2, p. 194–201, 29 mar. 2007.
- ATHANAZIO, R. A. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 43, n. 3, p. 219–245, 2017.
- BALTAGI, B. H. **Econometric Analysis of Panel Data**. Cham: Springer International Publishing, 2021.
- BARBEN, J. First description of cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 20, n. 1, p. 183, jan. 2021.
- BAREIL, C.; BERGOUGNOUX, A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. **Archives de Pédiatrie**, v. 27, p. eS8–eS12, fev. 2020.
- BARRY, P. J.; TAYLOR-COUSAR, J. L. Triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in the real world – opportunities and challenges. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 27, n. 6, p. 554–566, nov. 2021.
- BERGOUGNOUX, A. et al. Functional characterization and phenotypic spectrum of three recurrent disease-causing deep intronic variants of the CFTR gene. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, n. 4, p. 468–475, jul. 2019.
- BERTOLASO, C. et al. Fat-Soluble Vitamins in Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 58, n. 4, p. 443–448, abr. 2014.
- BIENVENU, T.; LOPEZ, M.; GIRODON, E. Molecular Diagnosis and Genetic Counseling of Cystic Fibrosis and Related Disorders: New Challenges. **Genes**, v. 11, n. 6, p. 619, 4 jun. 2020.
- BILLINGS, J. L. et al. Early colon screening of adult patients with cystic fibrosis reveals high incidence of adenomatous colon polyps. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 48, n. 9, p. e85–8, out. 2014.

- BJØRKE-MONSEN, A.-L. et al. Common Metabolic Profile in Infants Indicating Impaired Cobalamin Status Responds to Cobalamin Supplementation. **Pediatrics**, v. 122, n. 1, p. 83–91, 1 jul. 2008.
- BONFIM, B. S. et al. TREATMENT ADHERENCE AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN A CYSTIC FIBROSIS REFERENCE CENTER. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 38, 2020.
- BRENNAN, G. T.; SAIF, M. W. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. **JOP : Journal of the pancreas**, v. 20, n. 5, p. 121–125, 2019.
- BRENNAN, M.-L.; SCHRIJVER, I. Cystic Fibrosis. **The Journal of Molecular Diagnostics**, v. 18, n. 1, p. 3–14, jan. 2016.
- BUTNARIU, L. I. et al. Genetic Modifying Factors of Cystic Fibrosis Phenotype: A Challenge for Modern Medicine. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 24, p. 5821, 13 dez. 2021.
- CASADEI, K.; KIEL, J. **Anthropometric Measurement**. [s.l: s.n.].
- CASTELLANI, C. et al. **ECFS best practice guidelines: the 2018 revision**. **Journal of Cystic Fibrosis** Elsevier B.V., 1 mar. 2018.
- CASTELLANI, C.; ASSAEL, B. M. Cystic fibrosis: a clinical view. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 1, p. 129–140, 5 jan. 2017.
- CENTER FOR HEALTH STATISTICS, N. **Anthropometry Procedures Manual 2013**. [s.l: s.n.].
- CROSSLE, JEANETTER.; ELLIOT, R. B.; SMITH, PATRICIAA. DRIED-BLOOD SPOT SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS IN THE NEWBORN. **The Lancet**, v. 313, n. 8114, p. 472–474, mar. 1979.
- CUTTING, G. R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. **Nature Reviews Genetics**, v. 16, n. 1, p. 45–56, 18 jan. 2015.
- DA SILVA FILHO, L. V. R. F. et al. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. **Journal of Cystic Fibrosis**, n. xxxx, 2020.
- DA SILVA FILHO, L. V. R. F. et al. Extensive CFTR sequencing through NGS in Brazilian individuals with cystic fibrosis: unravelling regional discrepancies in the country. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 20, n. 3, p. 473–484, maio 2021.
- DALCIN, P. DE T. R. et al. Adesão ao tratamento em pacientes com fibrose cística. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 6, p. 663–670, dez. 2007.
- DALEY, T. et al. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, p. S66–S73, out. 2019.
- DE BOECK, K.; AMARAL, M. D. Progress in therapies for cystic fibrosis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, n. 8, p. 662–674, ago. 2016.

- DE WACHTER, E. et al. What can the CF registry tell us about rare CFTR-mutations? A Belgian study. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 142, 22 dez. 2017.
- DELETANG, K.; TAULAN-CADARS, M. Splicing mutations in the CFTR gene as therapeutic targets. **Gene Therapy**, v. 29, n. 7–8, p. 399–406, 2 ago. 2022.
- DEN DUNNEN, J. T. et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. **Human Mutation**, v. 37, n. 6, p. 564–569, jun. 2016.
- DICKINSON, K. M.; COLLACO, J. M. Cystic Fibrosis. **Pediatrics In Review**, v. 42, n. 2, p. 55–67, 1 fev. 2021.
- DROR, D. K.; ALLEN, L. H. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. **Nutrition Reviews**, v. 66, n. 5, p. 250–255, 1 maio 2008.
- ELBORN, J. S. Cystic fibrosis. **The Lancet**, v. 388, n. 10059, p. 2519–2531, nov. 2016.
- FARRA, C. et al. Mutational spectrum of cystic fibrosis in the Lebanese population. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 9, n. 6, p. 406–410, dez. 2010.
- FARRELL, P. M. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. **The Journal of Pediatrics**, v. 181, p. S4–S15.e1, fev. 2017a.
- FARRELL, P. M. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. **Journal of Pediatrics**, v. 181, p. S4–S15.e1, 1 fev. 2017b.
- FARRELL, P. M.; ROCK, M. J.; BAKER, M. W. The Impact of the CFTR Gene Discovery on Cystic Fibrosis Diagnosis, Counseling, and Preventive Therapy. **Genes**, v. 11, n. 4, p. 401, 8 abr. 2020.
- FASS, U. W. et al. Defining a mutational panel and predicting the prevalence of cystic fibrosis in oman. **Sultan Qaboos University medical journal**, v. 14, n. 3, p. e323–9, ago. 2014.
- FEITEN, T. DOS S. et al. Respiratory therapy: a problem among children and adolescents with cystic fibrosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n. 1, p. 29–34, fev. 2016.
- FLORES, J. S. et al. Adherence to Airway Clearance Therapies by Adult Cystic Fibrosis Patients. **Respiratory Care**, v. 58, n. 2, p. 279–285, 27 fev. 2013.
- FRANCALANCI, M. et al. Nutritional Status and Circulating Levels of Fat-Soluble Vitamins in Cystic Fibrosis Patients: A Cohort Study and Evaluation of the Effect of CFTR Modulators. **Children**, v. 10, n. 2, 2023.
- GODOY, C. et al. Five-year performance analysis of a cystic fibrosis newborn screening program in northeastern Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 99, n. 1, p. 23–30, jan. 2023.
- GONZÁLEZ JIMÉNEZ, D. et al. Suplementacion con vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística: ¿es suficiente con Aquadek's®? **Nutrición Hospitalaria**, v. 31, n. 4, p. 1625–1632, 2015.
- GRASEMANN, H.; RATJEN, F. Cystic Fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 18, p. 1693–1707, 2 nov. 2023.

GROSSMANN, R. E. et al. Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation. **Dermato-Endocrinology**, v. 4, n. 2, p. 191–197, 27 abr. 2012.

GROSSMANN, R. E.; TANGPRICHA, V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: A systematic review. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 54, n. 8, p. 1055–1061, 4 ago. 2010.

GUIMARÃES, E. V. et al. Prevalence of Hyponatremia at Diagnosis and Factors Associated with the Longitudinal Variation in Serum Sodium Levels in Infants with Cystic Fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 161, n. 2, p. 285–289, ago. 2012.

HANNIBAL, L. et al. **Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B 12 deficiency**. **Frontiers in Molecular Biosciences** Frontiers Media S.A., , 27 jun. 2016.

HANSENS, L. S.; DUCHATEAU, J.; CASIMIR, G. J. CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel? **Cells**, v. 10, n. 11, p. 2844, 22 out. 2021.

HARRINGTON, D. J. Laboratory assessment of vitamin B 12 status. **Journal of Clinical Pathology**, v. 70, n. 2, p. 168–173, fev. 2017.

HERMES, W. A. et al. Prospective, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Comparative Effectiveness Clinical Trial Comparing a Powder Vehicle Compound of Vitamin D With an Oil Vehicle Compound in Adults With Cystic Fibrosis. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 41, n. 6, p. 952–958, 22 ago. 2017.

<http://cftr2.org>.

<https://static.poder360.com.br/2023/09/portaria-ministerio-da-saude-fibrose-cistica-set-2023.pdf>.

https://www.abep.org/criterioBr/01_cceb_2022.pdf.

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/sociedade/resoc206_ivacaftor_fibrose_cistica_final.pdf.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/38480/>.

IM, J. et al. ABC-transporter CFTR folds with high fidelity through a modular, stepwise pathway. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 80, n. 1, p. 33, 7 jan. 2023.

KEREM, B.-S. et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1073–1080, 8 set. 1989.

KIRK, K. L.; WANG, W. A Unified View of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gating: Combining the Allosterism of a Ligand-gated Channel with the Enzymatic Activity of an ATP-binding Cassette (ABC) Transporter. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 15, p. 12813–12819, abr. 2011.

KLOOSTERBOER, M. et al. Clarification of Laboratory and Clinical Variables That Influence Cystic Fibrosis Newborn Screening With Initial Analysis of Immunoreactive Trypsinogen. **Pediatrics**, v. 123, n. 2, p. e338–e346, 1 fev. 2009.

KNOWLES, M. R.; DRUMM, M. The Influence of Genetics on Cystic Fibrosis Phenotypes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 12, p. a009548–a009548, 1 dez. 2012.

LAI, H. J. et al. Vitamins A, D, E status as related to supplementation and lung disease markers in young children with cystic fibrosis. **Pediatric pulmonology**, v. 57, n. 4, p. 935–944, abr. 2022.

LASELVA, O.; ARDELEAN, M. C.; BEAR, C. E. Phenotyping Rare CFTR Mutations Reveal Functional Expression Defects Restored by TRIKAFTATM. **Journal of Personalized Medicine**, v. 11, n. 4, p. 301, 15 abr. 2021.

LEE, J. L. et al. Serum Albumin and Prealbumin in Calorically Restricted, Nondiseased Individuals: A Systematic Review. **American Journal of Medicine**, v. 128, n. 9, p. 1023.e1–1023.e22, 1 set. 2015.

LEPAGE, G. et al. Effect of an organized lipid matrix on lipid absorption and clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. **The Journal of Pediatrics**, v. 141, n. 2, p. 178–185, ago. 2002.

LUSMAN, S.; SULLIVAN, J. Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis. **Pediatric Clinics of North America**, v. 63, n. 4, p. 661–678, ago. 2016.

MAISONNEUVE, P. et al. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 2, p. 122–9, 16 jan. 2013.

MAQBOOL, A. et al. Vitamin B12 Status in Children With Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 58, n. 6, p. 733–738, jun. 2014.

MARSON, F. A. L.; BERTUZZO, C. S.; RIBEIRO, J. D. Classification of CFTR mutation classes. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, n. 8, p. e37–e38, ago. 2016a.

MARSON, F. A. L.; BERTUZZO, C. S.; RIBEIRO, J. D. Classification of CFTR mutation classes. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 4, n. 8, p. e37–e38, ago. 2016b.

MARTIN, C. et al. Sustained effectiveness of elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 21, n. 3, p. 489–496, maio 2022.

MATTAR, A. C. V. et al. Comparação entre o método clássico de Gibson e Cooke e o teste da condutividade no suor em pacientes com e sem fibrose cística. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 86, n. 2, abr. 2010.

MEOLI, A. et al. State of the Art on Approved Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulators and Triple-Combination Therapy. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 9, p. 928, 15 set. 2021.

Micronutrient survey manual. [s.l: s.n.].

MIELUS, M.; SANDS, D.; WOYNAROWSKI, M. Improving nutrition in cystic fibrosis: A systematic literature review. **Nutrition**, v. 102, p. 111725, out. 2022.

- MOTA, L. R. et al. Estudos genéticos sobre a Fibrose Cística no Brasil: uma revisão sistemática. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 14, n. 2, p. 238, 18 fev. 2016.
- NARAYANAN, S. et al. Adherence to therapies in cystic fibrosis: a targeted literature review. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 11, n. 2, p. 129–145, 20 fev. 2017.
- NAVARRO, S. Recopilación histórica de la fibrosis quística. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 39, n. 1, p. 36–42, jan. 2016.
- NERI, L. DE C. L. et al. Brazilian Guidelines for Nutrition in Cystic Fibrosis. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 20, p. eRW5686, 2022.
- NERI, L. DE C. L.; BERGAMASCHI, D. P.; SILVA FILHO, L. V. R. F. DA. AVALIAÇÃO DO PERFIL NUTRICIONAL EM PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA DE ACORDO COM FAIXA ETÁRIA. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 37, n. 1, p. 58–64, jan. 2019.
- NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A. et al. Consensus of the Brazilian Association of Nutrology on diagnosis, prophylaxis, and treatment of vitamin B12 deficiency. **International Journal of Nutrology**, v. 16, n. 1, 6 mar. 2023.
- NOWAK, J. K. et al. Fat-soluble vitamin supplementation using liposomes, cyclodextrins, or medium-chain triglycerides in cystic fibrosis: A randomized controlled trial. **Nutrients**, v. 13, n. 12, 2021.
- OADES, PATRICKJ. et al. High-strength pancreatic enzyme supplements and large-bowel stricture in cystic fibrosis. **The Lancet**, v. 343, n. 8889, p. 109–110, jan. 1994.
- ODDLEIFSON, D. A.; SAWICKI, G. S. Adherence and Recursive Perception Among Young Adults with Cystic Fibrosis. **Anthropology & Medicine**, v. 24, n. 1, p. 65–80, 2 jan. 2017.
- OKEBUKOLA, P. O.; KANSRA, S.; BARRETT, J. **Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews** John Wiley and Sons Ltd, , 6 mar. 2017.
- ONG, T.; RAMSEY, B. W. Cystic Fibrosis. **JAMA**, v. 329, n. 21, p. 1859, 6 jun. 2023.
- ONGARATTO, R. et al. Association between hypovitaminosis D and frequency of pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis. **Einstein (São Paulo)**, v. 16, n. 1, 7 maio 2018.
- OOI, C. Y. et al. Inconclusive Diagnosis of Cystic Fibrosis After Newborn Screening. **PEDIATRICS**, v. 135, n. 6, p. e1377–e1385, 1 jun. 2015.
- PANIZ, C. et al. **Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial** **Physiopathology of vitamin B12 deficiency and its laboratorial diagnosis**. [s.l.: s.n.].
- PETROVA, N. V. et al. Analysis of CFTR Mutation Spectrum in Ethnic Russian Cystic Fibrosis Patients. **Genes**, v. 11, n. 5, p. 554, 15 maio 2020.
- PEYRIN-BIROULET, L.; WILLIET, N.; CACOUB, P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 102, n. 6, p. 1585–1594, dez. 2015.

Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organization technical report series**, v. 854, p. 1–452, 1995.

PINCIKOVA, T. et al. Clinical impact of vitamin D treatment in cystic fibrosis: a pilot randomized, controlled trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 2, p. 203–205, 14 fev. 2017.

QUINTON, P. M. Chloride impermeability in cystic fibrosis. **Nature**, v. 301, n. 5899, p. 421–422, fev. 1983.

QUITTNER, A. L. et al. Pulmonary Medication Adherence and Health-care Use in Cystic Fibrosis. **Chest**, v. 146, n. 1, p. 142–151, jul. 2014.

RAMSEY, B. W. et al. Intermittent Administration of Inhaled Tobramycin in Patients with Cystic Fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 1, p. 23–30, 7 jan. 1999.

RANA, M. et al. Fat-soluble vitamin deficiency in children and adolescents with cystic fibrosis. **Journal of Clinical Pathology**, v. 67, n. 7, p. 605–608, jul. 2014.

RICH, D. P. et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells. **Nature**, v. 347, n. 6291, p. 358–363, 27 set. 1990.

RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **Genetics in Medicine**, v. 17, n. 5, p. 405–424, maio 2015.

ROMMENS, J. M. et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Chromosome Walking and Jumping. **Science**, v. 245, n. 4922, p. 1059–1065, 8 set. 1989.

SADIGURSCHI, G. et al. Analysis of national coverage of neonatal cystic fibrosis screening in Brazil from 2008 to 2017. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 35, n. 25, p. 5204–5209, 12 dez. 2022.

SADOWSKA-WODA, I. et al. Nutritional supplement attenuates selected oxidative stress markers in pediatric patients with cystic fibrosis. **Nutrition Research**, v. 31, n. 7, p. 509–518, jul. 2011.

SAGEL, S. D. et al. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 10, n. 1, p. 31–36, jan. 2011.

SAINT-CRIQ, V.; GRAY, M. A. Role of CFTR in epithelial physiology. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 1, p. 93–115, 6 jan. 2017.

SALOUM DE NEVES MANTA, F. et al. Revisiting the Genetic Ancestry of Brazilians Using Autosomal AIM-Indels. **PLoS ONE**, v. 8, n. 9, p. e75145, 20 set. 2013.

SANKARARAMAN, S.; HENDRIX, S. J.; SCHINDLER, T. **Update on the management of vitamins and minerals in cystic fibrosis. Nutrition in Clinical Practice**, 2022.

SAPIEJKA, E. et al. Vitamin A status and its determinants in patients with cystic fibrosis [pdf]. **Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria**, v. 16, n. 3, p. 345–354, 30 set. 2017.

SAWICKI, G. S.; SELLERS, D. E.; ROBINSON, W. M. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: Challenges to disease self-management. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 8, n. 2, p. 91–96, mar. 2009.

SCURATI-MANZONI, E. et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. **Pediatric Nephrology**, v. 29, n. 6, p. 1015–1023, 11 jun. 2014.

SMYTH, A. R. et al. **European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines**. **Journal of Cystic Fibrosis**, 2014.

STOLTZ, D. A.; MEYERHOLZ, D. K.; WELSH, M. J. Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 4, p. 351–362, 22 jan. 2015.

TANGPRICHA, V. et al. Vitamin D for the Immune System in Cystic Fibrosis (DISC): a double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 109, n. 3, p. 544–553, mar. 2019.

TERZIC, M. et al. Cystic fibrosis mutation spectrum in north macedonia: A step toward personalized therapy. **Balkan Journal of Medical Genetics**, v. 22, n. 1, p. 35–40, 28 ago. 2019.

TRAVERT, G.; HEELEY, M.; HEELEY, A. History of Newborn Screening for Cystic Fibrosis—The Early Years. **International Journal of Neonatal Screening**, v. 6, n. 1, p. 8, 31 jan. 2020.

TSUI, L.-C. et al. Cystic Fibrosis Locus Defined by a Genetically Linked Polymorphic DNA Marker. **Science**, v. 230, n. 4729, p. 1054–1057, 29 nov. 1985.

TURCK, D. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 3, 2016.

ULAK, M. et al. Vitamin Status among Breastfed Infants in Bhaktapur, Nepal. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 149, 8 mar. 2016.

VERMEIRE, E. et al. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 26, n. 5, p. 331–342, out. 2001.

WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement.**, v. 450, 2006.

WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569880/>.

WHO I Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control NUTRITIONAL ANAEMIAS: TOOLS FOR EFFECTIVE PREVENTION AND CONTROL. . [s.l: s.n.].

WILCKEN, B. et al. Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: Results in 75,000 newborn infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 102, n. 3, p. 383–387, mar. 1983.

WOESTENENK, J. W. et al. Vitamin A intake and serum retinol levels in children and adolescents with cystic fibrosis. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 3, p. 654–659, jun. 2016.

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