

# Impacto de fatores clínicos e laboratoriais no ganho de peso em uma coorte de pacientes com Fibrose Cística diagnosticados pela triagem neonatal

*Impact of clinical and laboratory weight gain in a cohort of patients with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening factors*

Talitha Michel Sanchez Candiani<sup>1</sup>, Luciano Amedée Péret Filho<sup>2</sup>, Suzana Fonseca de Oliveira Melo<sup>1</sup>, Alberto Andrade Vergara<sup>1</sup>, Marcelo Coelho Nogueira<sup>1</sup>, Cíntia Cristiane Passos<sup>1</sup>, Bruna Yanagida da Costa<sup>3</sup>, Luiza de Araujo Porto<sup>4</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A Fibrose Cística é uma doença genética autossômica recessiva de caráter progressivo que acomete as glândulas exócrinas. Vários fatores podem interferir no ganho de peso e determinar a qualidade de vida desses pacientes. **Objetivo:** Avaliar os fatores clínicos e laboratoriais que influenciem na evolução do ganho de peso dos pacientes com Fibrose Cística. **Método:** Coorte híbrida, retrospectiva de 2003 a 2009. Questionário padronizado foi elaborado para coleta de dados dos prontuários. O programa utilizado foi SPSS 16.0 para armazenamento e análises estatísticas. Por se tratar de dados longitudinais, as análises univariadas consistiram em desenvolver modelos preliminares da variação de peso em função do tempo para cada uma das covariáveis separadamente (sexo, insuficiência pancreática, colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Stafilococcus aureus* sensível (MSSA) e resistente à metilina (MRSA), nível sérico de albumina, íleo meconial e mutação genética). Para essa análise longitudinal do peso, foi utilizado o software R. Nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram acompanhados 43 pacientes com mediana de idade ao diagnóstico de 41 dias, sendo 80% com mutação  $\Delta F508$  (22,5% homocigotos). 58% sexo masculino. Das variáveis analisadas, insuficiência pancreática, colonização crônica por PA, MSSA, MRSA e hipoalbuminemia influenciaram, do ponto de vista estatístico, o ganho longitudinal de peso. Nesta coorte, as variáveis, íleo meconial, mutação genética e sexo não tiveram influência no ganho ponderal. **Conclusão:** A insuficiência pancreática, colonização crônica por PA, MSSA, MRSA e hipoalbuminemia tiveram influência negativa no ganho ponderal, reforçando a necessidade de maior atenção com a assistência destes pacientes.

**Palavras-chave:** Fibrose cística; Pediatria; Ganho de peso; Nutrição.

<sup>1</sup> Hospital Infantil João Paulo II-HIJPII. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>3</sup> Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS, Curso de Medicina. Belo Horizonte, MG - Brasil.

<sup>4</sup> UFMG. Faculdade de Medicina, Curso de Medicina. Belo Horizonte, MG - Brasil.

### Instituição:

Hospital Infantil João Paulo II. Belo Horizonte, MG - Brasil.

### \* Autor Correspondente:

Talitha Michel Sanchez Candiani  
E-mail: talitha@ig.com.br

Recebido em: 07/10/2014.

Aprovado em: 26/01/2016.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cystic fibrosis is an autosomal recessive genetic disorder of progressive affecting the exocrine glands. Several factors can interfere with weight gain and determine the quality of life of these patients. **Objective:** To evaluate the clinical and laboratory factors that influence the evolution of weight gain in patients with Cystic Fibrosis. **Methods:** Hybrid Cohort, retrospective from 2003 to 2009 standardized questionnaire was designed to collect data from medical records. The program SPSS 16.0 was used for storage and statistical analyzes. Because it is longitudinal data, univariate analyzes consisted develop preliminary models of weight change versus time for each of the covariates separately (sex, pancreatic insufficiency, chronic colonization with *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus* sensitive (MSSA) and methicillin-resistant (MRSA), serum albumin, meconium ileus and genetic mutation). For this longitudinal analysis of weight R. Software level of significance of 5% was used. **Results:** 43 patients were followed with a median age at diagnosis of 41 days, of which 80% DF508 mutation (22.5% homozygous). 58% male, the variables analyzed, pancreatic insufficiency, chronic colonization by PA, MSSA, MRSA and hypoalbuminemia influenced, the statistical point of view, the longitudinal weight gain. In this cohort, variables, meconium ileus, genetic mutation and sex had no influence on weight gain. **Conclusion:** Pancreatic insufficiency, chronic colonization by PA, MSSA, MRSA and hypoalbuminemia had a negative influence on weight gain, reinforcing the need for greater attention to the care of these patients.

**Keywords:** Cystic fibrosis; Pediatrics; Weight gain; Nutrition.

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística, ou mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva de caráter progressivo que acomete as glândulas exócrinas e cursa na sua forma clássica com insuficiência pancreática, pneumopatia crônica e suor hipertônico.<sup>1,2</sup>

A incidência de Fibrose Cística é variável de acordo com as etnias, variando de 1/2000 a 1/5000 caucasianos nascidos vivos na Europa, EUA e Canadá.<sup>3</sup> No Brasil, estima-se que a incidência seja de 1:10.000 nascidos vivos, embora haja variação na frequência das mutações em diferentes regiões geográficas.<sup>4</sup> Em Minas Gerais, a incidência é semelhante à estimada para a população brasileira 1:10.000.<sup>5</sup>

Estudos duplo-cegos, prospectivos e randomizados demonstraram que o reconhecimento precoce da doença traz benefícios nutricionais nos primeiros anos de vida, já que permite o início do tratamento de substituição enzimática, além do diagnóstico e tratamento precoce das infecções pulmonares.<sup>6</sup>

Após o diagnóstico em idade avançada, a desnutrição pode persistir apesar da intervenção nutricional e o *catch-up* ponderoestatural pode não ser mais possível.<sup>6</sup>

Farrell *et al.*<sup>7</sup> realizaram um estudo randomizado sobre o diagnóstico precoce de Fibrose Cística na triagem neonatal através das dosagens séricas de tripsina imunorreativa (TIR). As análises estatísticas deste estudo, realizado em dois centros de tratamento de Fibrose Cística em Wisconsin - EUA, revelaram um significativo aumento do desenvolvimento ponderoestatural das crianças que tiveram o diagnóstico realizado precocemente por meio desse rastreamento neonatal.

Marcus *et al.*,<sup>8</sup> também nos EUA, concluíram que um crescimento normal e níveis bioquímicos nutricionais normais podem ser alcançados na maioria das crianças com Fibrose Cística quando são diagnosticadas pela triagem neonatal e acompanhadas desde o início com intervenção e suplementação dietética apropriadas.

O objetivo do presente estudo foi avaliar os fatores clínicos e laboratoriais que influenciam na evolução do ganho de peso dos pacientes com Fibrose Cística.

## MÉTODO

Esta coorte híbrida foi conduzida no período de 2003 a dezembro de 2009 no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital Infantil João Paulo II (HIJPII), na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Os pacientes e suas famílias são acompanhados por uma equipe multidisciplinar que inclui médicos pediatras (pneumologistas e gastroenterologistas), enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, assistentes sociais, com consultas a intervalos máximos de um mês no primeiro ano de vida e de até três meses a partir do segundo ano, de acordo com as necessidades de cada caso. As crianças realizam periodicamente avaliações clínicas e laboratoriais, além de receberem fórmulas infantis até um ano de idade e tratamento com reposição enzimática e antibióticos quando indicados.

Foram incluídas no estudo todas as crianças com diagnóstico de Fibrose Cística triadas pelo Teste do Pezinho a partir de 2003 até 2009 em acompanhamento no Ambulatório do HIJPII, que compareceram a no mínimo duas consultas médicas.

Cada paciente foi acompanhado desde a data da admissão no serviço até a data da sua última consulta no período do estudo. De acordo com sua evolução clínica, foram classificados como: em seguimento, quando o paciente teve pelo menos uma consulta no último ano do estudo; perda de seguimento, quando não houve consultas no último ano; óbito, a partir da data do evento; e transferência de serviço, quando o mesmo se mudou para outro serviço em data definida.

Um instrumento de coleta de dados desenvolvido para o estudo abarcou informações referentes à evolução clínico-laboratorial dos pacientes. As variáveis estudadas foram: gênero, genótipo delta F508, valor de albumina sérica, insuficiência pancreática, colonização pulmonar crônica e ganho de peso.

Os prontuários-fontes foram do Ambulatório de Fibrose Cística do HIJPII, onde ocorrem as visitas de acompanhamento destes pacientes. Caso alguma informação necessitasse de comprovação ou maiores esclarecimentos, os registros médicos de internação do HIJPII (FHEMIG) foram recuperados.

O banco de dados foi elaborado no pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) para Windows versão 16.0 (SPSS, 2008).

As análises estatísticas foram efetuadas utilizando os pacotes estatísticos SPSS versão 16.0 e Epi-Info. Nestes pacotes estatísticos foram realizadas as análises descritivas da população estudada, usando os seguintes testes estatísticos: a) para comparar proporções: Qui-Quadrado ( $X^2$ ); b) para comparar médias: teste t de student; c) para comparar medianas: teste de Kruskal Wallis. Para determinar o Risco Relativo (RR), foi calculado o intervalo de confiança de 95%. Será considerado o valor de  $p < 0,05$  como limiar de significância estatística.

Foram realizadas análises univariadas e multivariadas. Por se tratar de dados longitudinais (pacientes foram avaliados ao longo do tempo), as análises univariadas consistiram em desenvolver modelos preliminares que tentaram explicar a variação do peso em função do tempo para cada uma das covariáveis separadamente. Como o peso é uma variável contínua, foram feitos perfis com alisamento e ajustados modelos de regressão com efeitos aleatórios.

De posse da análise univariada realizada na etapa anterior, o próximo passo foi ajustar os modelos multivariados. O critério adotado para a inclusão de cada uma das características no modelo inicial foi ela possuir valor-p  $\leq 0.25$  na univariada. O modelo final foi aquele que tivesse apenas as características com valor-p  $\leq 0.05$ , indicando

que elas apresentavam associação com significância estatística. Vale destacar que o tempo sempre está presente nos modelos e ainda que foi necessário incluir um termo quadrático nos ajustes devido à presença de comportamento de crescimento e decrescimento (caracteriza uma curva).

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), cadastrado na Plataforma Brasil (Parecer número: 79/2008).

## DEFINIÇÃO

Colonização crônica: três culturas positivas, com intervalo maior que um mês entre elas, em um período de seis meses, por mesma bactéria patogênica.

## RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 43 crianças com Fibrose Cística admitidas no ambulatório de Fibrose Cística do HIJPII no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2009. A mediana de idade à admissão foi de 76 dias (7 a 416 dias), o que foi possível devido à triagem neonatal que nessa população obteve a mediana de diagnóstico de fibrose cística de 41 dias (4 a 306 dias). Os dados demográficos da população estudada encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dados demográficos da coorte de 43 crianças com Fibrose Cística triadas pelo Teste do Pezinho e acompanhadas no HIJPII de 2003 a 2009.

| Variáveis                          | Frequência | Porcentagem |
|------------------------------------|------------|-------------|
| <b>Gênero</b>                      |            |             |
| Feminino                           | 18         | 41,9%       |
| Masculino                          | 25         | 58,1%       |
| <b>Cor</b>                         |            |             |
| Branco                             | 23         | 53,5%       |
| Negro                              | 3          | 7,0%        |
| Pardo                              | 17         | 39,5%       |
| <b>Mutação F508 (40 pacientes)</b> |            |             |
| Homozigoto                         | 9          | 22,5%       |
| Heterozigoto                       | 23         | 57,5%       |
| Ausente                            | 8          | 20,0%       |
| <b>Procedência</b>                 |            |             |
| BH e Grande BH                     | 15         | 34,9%       |
| Interior de MG                     | 28         | 65,1%       |

Na história pregressa desses pacientes, colhidas à admissão, a maioria das crianças nasceu a termo, sendo somente 18,6% prematuras. Elas apresentaram mediana de peso ao nascer de 2952g (1625 a 3920g) e estatura mediana de 48 cm (45 a 54 cm).

Quatro crianças no período neonatal apresentaram ileo meconial como primeira manifestação da doença (quase 10% dos casos acompanhados).

Durante o estudo, houve um óbito, nenhuma transferência para outros serviços nem perda de seguimento, sendo que 97,6% permaneciam em seguimento em dezembro de 2009. A mediana de tempo de seguimento foi 27,2 meses.

Foram realizadas 814 culturas dos pacientes acompanhados, numa média de 19 culturas por paciente, totalizando nos 5 anos de seguimento, 3,8 culturas por paciente/ano, de acordo com o protocolo de acompanhamento desses pacientes.

Foram identificadas 305 culturas positivas para *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina, 46 positivas para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, 71 positiva para *Pseudomonas aeruginosa* não mucoide, 51 para *Pseudomonas mucoide*, 11 para *S Maltophilia* e 10 para *B cepacea* (Tabela 2).

À admissão, 13 pacientes já apresentavam culturas positivas para *Pseudomonas* (não mucoide 6 e mucoide 7), representando 30,2% das crianças admitidas no serviço.

O tempo entre a primeira infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e a colonização crônica (tempo livre de *Pseudomonas*) foi de 4,57 meses.

Os resultados das análises de peso com as covariáveis dos pacientes estudados são apresentados na Tabela 3. As comparações realizadas consistiram em ajustar um modelo de regressão contendo separadamente cada uma das características e o indicador do tempo, longitudinalmente.

Observa-se que a presença de insuficiência pancreática, colonização crônica por *Pseudomonas*, MSSA, MRSA e hipoalbuminemia são fatores importantes para explicar a variação de peso nas crianças estudadas (valor-p<0.001). As variáveis: íleo meconial, mutação genética e sexo não tiveram influência no ganho ponderal.

## DISCUSSÃO

A manifestação clínica da Fibrose Cística é muito variável e pode aparecer no período neonatal ou ao longo dos anos. Alguns pacientes são completamente assintomáticos

por vários anos,<sup>9</sup> mas a maioria apresenta sinais clínicos nos primeiros meses de vida.

A insuficiência pancreática exócrina afeta, aproximadamente, 80-90% dos pacientes com Fibrose Cística, sendo muitas vezes identificada já nos primeiros meses de vida.<sup>10</sup> Manifestações digestivas comprometem significativamente o estado nutricional devido à má digestão e absorção de nutrientes, incluindo as vitaminas lipossolúveis.<sup>11</sup> Como resultado, esteatorreia, dor abdominal, deterioração de órgãos, perda de peso, tornando menor a expectativa de vida.<sup>12</sup> A terapia de reposição enzimática é bem segura e fácil de ser tolerada, inclusive em crianças menores de 2 anos de idade.<sup>11</sup> Contudo, apesar do uso regular das enzimas pancreáticas, encontrou-se influência negativa no ganho de peso ao longo dos anos neste estudo.

Apesar de a má absorção poder ser corrigida pela reposição de enzimas pancreáticas, os pacientes perdem cerca de 15% das calorias ingeridas diariamente. A habilidade em compensar essa perda nutricional depende de seu apetite e da quantidade e qualidade dos alimentos consumidos.

A concentração de albumina no soro é determinada pelo equilíbrio entre a sua síntese no fígado e o seu catabolismo.<sup>13</sup> É o resultado dos efeitos combinados de inflamação e/ou ingestão proteica e calórica em pacientes com doença crônica.<sup>13,14</sup> Pacientes com Fibrose Cística têm altas exigências calóricas, devido a um aumento do gasto energético de repouso, infecções crônicas e má absorção.<sup>15</sup> É recomendado que a dieta tenha, no mínimo, 120 a 150% das recomendações dietéticas diárias (RDA). Por isso, prescrever de forma prática e clara uma dieta hipercalórica/hiperproteica é uma importante estratégia na prevenção e reversão deste quadro.

Nesse estudo a hipoalbuminemia também teve influência negativa no ganho de peso.

**Tabela 2.** Relação dos patógenos entre os pacientes que evoluíram para colonização crônica, na coorte acompanhada no HIJPII de pacientes com Fibrose Cística.

| Patógeno                                  | Culturas positivas | Colonização crônica  | Média de idade da primeira infecção | Média de idade da colonização crônica. |
|---|--------------------|----------------------|-------------------------------------|--|
| <i>Staphylococcus aureus</i> sensível     | 305                | 31 pacientes (72,1%) | 2 meses (DP 3)                      | 9 meses (DP 6)                         |
| <i>Staphylococcus aureus</i> resistente   | 46                 | 5 pacientes (11,6%)  | 8,9 meses (DP 6,7)                  | 15 meses (11)                          |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> não mucoide | 71                 | 7 pacientes (16,3%)  | 4 meses (DP 11)                     | 7 meses (DP 3)                         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoide     | 51                 | 1 paciente (2,3%)    | 6 meses (DP 7)                      | 4 meses                                |
| <i>S maltophilia</i>                      | 11                 | Nenhum               | 20 meses (DP14)                     | 0                                      |
| <i>B cepacea</i>                          | 10                 | Nenhum               | 16 meses (DP 12)                    | 0                                      |

**Tabela 3.** Análise univariada - Comparação dos valores de peso com as covariáveis relacionadas em 43 pacientes fibrocísticos acompanhados no HIJPII, no período de 2003 a 2009.

| Variáveis                              | Parâmetros da covariável | Coefficiente | IC 95%             | Valor de p |
|--|--------------------------|--------------|--------------------|------------|
| Tempo                                  |                          | 1            |                    | <0,001     |
| Sexo                                   |                          | 50,8         | -1532,96 - 1634,56 | 0,95       |
| Mutação delta F508                     | Mutação presente         | 565,38       | -1241,35 - 2372,11 | 0,54       |
| Albumina                               | >3,0                     | 2071,81      | 982,33-3161,27     | <0,01      |
| Insuficiência pancreática              | Sim                      | 1522,23      | 583,61 -2460,85    | 0,0015     |
| Íleo meconial                          | Sim                      | 25,8         | -13,6 - 65,20      | 0,20       |
| <i>Pseudomonas</i> mucoide/não mucoide | Colonizado               | 2476,82      | 1307,88 - 3645,76  | <0,01      |
| <i>S. aureus</i>                       | Colonizado               | 3986,25      | 3361,01 - 4611,49  | <0,01      |
| MARSA                                  | Colonizado               | 4021,27      | 2745,90 - 5296,64  | <0,01      |

As exacerbações pulmonares têm consequências muito importantes na Fibrose Cística, tanto em termos de morbidade, como implicação na mortalidade.<sup>16</sup> Mesmo que não haja consenso universal na definição de uma exacerbação pulmonar, o tratamento imediato e agressivo com uma abordagem multidisciplinar é recomendado. Os antibióticos são normalmente utilizados contra as bactérias comuns na Fibrose Cística e estes podem ser administrados por via oral ou via intravenosa de acordo com a gravidade da exacerbação pulmonar.<sup>16</sup>

Infecções causadas por PA, MSSA e MRSA são formas que normalmente repercutem com a forma grave e impactam no estado nutricional. Uma vez que a infecção crônica por PA é estabelecida, há um aumento da morbidade, incluindo o aumento da hospitalização.<sup>17</sup> Mayer-Hamblat *et al.*,<sup>17</sup> em 2012, identificaram um pequeno grupo, mas clinicamente importante, de crianças com Fibrose Cística que não conseguem alcançar a erradicação da PA inicial. Este grupo está em maior risco de exacerbação e sugere benefício clínico entre aqueles com erradicação inicial bem-sucedido. Por isso, é imperativo tratar agressivamente a PA em culturas isoladas para alcançar a erradicação e atrasar o estabelecimento da infecção crônica.

Em contraste a esses achados, Zemanick *et al.*,<sup>18</sup> em 2015, sugeriram que a infecção inicial por PA pode não estar associada com um declínio mais rápido da função pulmonar ou deterioração do estado nutricional.

A colonização crônica pelos principais microrganismos, PA, Mssae e MRSA, teve influência negativa também no ganho ponderal. Quase todos os pacientes evoluíram para colonização crônica (72,6% MSSA, 11,6% MRSA, 18,6% PA), sendo alguns em associação.

A colonização crônica e inflamação associam-se a perda ou falta de ganho de peso, tendo clara associação com a deterioração da função pulmonar. A perda de peso reduz a massa corporal e, conseqüentemente, a musculatura esquelética. Essas alterações interferem na ventilação pulmonar e no *clearance* das secreções na árvore respiratória, o que levaria a uma retenção de secreção viscosa nas pequenas vias aéreas, facilitando a exacerbação da infecção e deterioração da função pulmonar.

A presença ou não da mutação delta F508, na forma homo ou heterozigótica, bem como o gênero e presença de íleo meconial, não tiveram influência no ganho de peso. Talvez devido ao número de pacientes ser insuficiente para verificar essa influência.

Estudo tem sustentado que fatores genéticos influenciam a ocorrência de insuficiência pancreática. Além disso, o genótipo da Fibrose Cística poderia influenciar o estado nutricional por outros mecanismos que não a insuficiência pancreática, como na determinação de uma demanda metabólica maior em repouso em pacientes homozigóticos para a mutação delta F508.

Lai *et al.*<sup>19</sup> avaliaram o crescimento de 13.116 crianças com Fibrose Cística e encontraram diferença estatisticamente significativa no índice altura/idade entre os sexos durante a adolescência, com prevalência de desnutrição, de acordo com estes índices, entre as meninas de 11 a 14 anos (29% *vs.* 19%) e o oposto foi observado dos 15 aos 18 anos (34% dos pacientes do gênero masculino e 28% no feminino).

## CONCLUSÃO

Nesta coorte, a insuficiência pancreática, colonização crônica por PA, MSSA, MRSA e hipoalbuminemia tiveram influência negativa no ganho ponderal, o que reforça a necessidade de maior atenção na assistência destes pacientes e seu reflexo na qualidade de vida dos mesmos. A intervenção clínica e nutricional precoce deve ser instituída para iniciar a terapia de reposição enzimática, reverter rapidamente o quadro de hipoalbuminemia já instalada ou evitar que se instale, bem como a prevenção da colonização crônica, a fim de garantir um crescimento adequado, evitando que se instale um quadro de desnutrição nos pacientes com Fibrose Cística.

Apesar de acompanhamento interdisciplinar e seguimento de protocolos rígidos a percentagem de colonização crônica, principalmente pelo estafilococos, é elevada. Revisões dos protocolos e repetição de estudos como este devem ser realizadas para que mudanças sejam feitas no intuito de melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

## AGRADECIMENTOS

À FAPEMIG pelo apoio por meio do Edital Demanda Universal 2009, que financiou e possibilitou a realização desse projeto de pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. *Front Pediatr.* 2014;2:33.
2. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Berluzzo CS, Ribeiro JD. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(5):371-9.
3. Ribeiro JD, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(Suppl. 2):171-86.
4. Santos GPC, Domingos MT, Witting EO, Riedi CA, Rosário NA. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Pediatr (Rio J).* 2005;81(3):240-4.
5. Fibrose Cística: Protocolo Clínico dos Centros de Referência do Estado de Minas Gerais. Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais. Belo Horizonte; 2008. 117 p.
6. Döring G, Hoiby N; Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros.* 2004;3(2):67-91.
7. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, *et al.* Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics.* 2001;107(1):1-13.
8. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, *et al.* Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(3):578-85.

9. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaorou E, Ellemunter H, *et al.*; ECFS Patient Registry Steering Group. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J.* 2014;43(1):125-33.
10. Kashirskaya NY, Kapranov NI, Sander-Struckmeier S, Kovalev V. Safety and efficacy of Creon® micro in children with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2015;14(2):275-81.
11. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis.* 2014;46(10):865-74.
12. Haack A, Aragão GG, Novaes MR. Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8552-61.
13. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial.* 2004;17(6):432-7.
14. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med.* 2012;7 Suppl 3:S193-9.
15. Haack A, Carvalho Garbi Novaes MR. Multidisciplinary care in cystic fibrosis: a clinical-nutrition review. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):362-71.
16. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):205-16.
17. Mayer-Hamblett N, Kronmal RA, Gibson RL, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Treggiari MM, *et al.*; EPIC Investigators. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(2):125-34.
18. Zemanick ET, Emerson J, Thompson V, McNamara S, Morgan W, Gibson RL, *et al.*; EPIC Study Group. Clinical outcomes after initial *pseudomonas* acquisition in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(1):42-8.
19. Lai HC, Kosorok MR, Sondel SA, Chen ST, FitzSimmons SC, Green CG, *et al.* Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition. *J Pediatr.* 1998;132(3 Pt 1):478-85.