

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E  
SAÚDE DA CRIANÇA  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Larissa da Rosa Feix**

**ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, COMPARANDO  
CIPROEPTADINA COMO ESTIMULANTE DO APEPITE AO  
PLACEBO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA:  
DADOS PRELIMINARES**

**PORTO ALEGRE  
2011**

---

---

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO,  
COMPARANDO CIPROEPTADINA COMO  
ESTIMULANTE DO APEPITE AO PLACEBO EM  
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA: DADOS  
PRELIMINARES

Larissa da Rosa Feix

Porto Alegre, 2011

---

---

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO,  
COMPARANDO CIPROEPTADINA COMO  
ESTIMULANTE DO APEPITE AO PLACEBO EM  
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA: DADOS  
PRELIMINARES

Larissa da Rosa Feix  
[larissafeix@hotmail.com](mailto:larissafeix@hotmail.com)

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Faculdade de Medicina da PUCRS para  
obtenção de título de Mestre em Saúde da  
Criança.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein  
Co-orientador: Prof. Dr. Matias Epifanio

Porto Alegre, 2011

---

---

LARISSA DA ROSA FEIX

End.: Rua Paulino Azurena, 1192, Bairro Partenon – Porto Alegre/RS.

Fone: (51) 3012.7325 / (51) 9192.8811

e-mail: [larissafeix@hotmail.com](mailto:larissafeix@hotmail.com)

CRN2: 8447

Órgão financiador: CAPES

Conflito de Interesse: O estudo foi financiado pela Quinta Essência Farmácia de Manipulação - Fornecendo a ciproeptadina e o placebo.

---

---

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

F311e Feix, Larissa da Rosa

Estudo randomizado, duplo-cego, comparando Ciproeptadina como estimulante do apetite ao placebo em pacientes com fibrose cística: dados preliminares / Larissa da Rosa Feix. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

99 f.: graf. il. tab.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein.

Coorientador: Prof. Dr. Matias Epifanio.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. ESTIMULANTES DO APETITE/uso terapêutico. 2. APETITE/efeito de drogas. 3. FIBROSE CÍSTICA/dietoterapia. 4. CIPROEPTADINA/uso terapêutico. 5. GANHO DE PESO/efeito de drogas. 6. CRIANÇA. 7. ADOLESCENTE. 8. PLACEBOS. 9. MÉTODO DUPLO-CEGO. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO ALEATÓRIO. I. Stein, Renato Tetelbom. II. Epifanio, Matias. III. Título.

C.D.D. 616.37

C.D.U. 616.39-053.2:616.33-008.4(043.3)

N.L.M. WI 820

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia  
Bibliotecária CRB 10/196

---

---

*“A maior recompensa do nosso trabalho não é o que nos pagam por ele,  
mas aquilo em que ele nos transforma”.*

*John Ruskin*

---

---

***Dedicatória***

*Aos meus pais,*

*que me propiciaram uma vida digna onde eu pudesse crescer, acreditando que tudo é possível desde que sejamos honestos, íntegros de caráter e tenhamos a convicção de que desistir nunca seja uma ação contínua em nossas vidas; que sonhar e concretizar os sonhos só depende de nossa vontade.*

---

---

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein, pela oportunidade de ingressar no mundo instigante da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Matias Epifanio, por todo o seu apoio, incentivo, disponibilidade, dedicação e paciência a mim dispensados.

À Rita Mattiello, por acreditar no meu potencial, pela amizade, pela paciência, pelos preciosos ensinamentos, pela disponibilidade total nesta reta final e por ser o exemplo profissional que guiará os meus passos daqui pra frente.

Ao Prof. Dr. Paulo José Cauduro Maróstica pelas valiosas contribuições.

Ao Prof. Dr. Marcus Herbert Jones, por ter realizado a acolhida, dando suporte na etapa final deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gilberto Bueno Fischer, pelo apoio no HCSA.

As médicas Pauline e Melanie, pela realização das espirometrias.

Ao médico Eduardo Piacentini, pelo auxílio com os pacientes do HCSA.

À minha mãe, uma guerreira a quem devo tudo o que sou e que construí até hoje.

Ao meu pai, que me mostrou que a determinação pode nos levar a qualquer lugar almejado.

Aos pacientes e seus familiares, que permitiram que este estudo fosse possível.

À Rede Metodista de Educação do Sul, que sempre estimulou o meu crescimento profissional.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Carla Rothmann, pela prontidão de sempre.

À CAPES, pela bolsa e por acreditar na pesquisa.

Aos meus amigos, por compreenderem a minha ausência, mesmo nos momentos de folga e por sempre conseguirem me acalmar nos momentos de tensão.

Por fim, quero agradecer a todas as pessoas que contribuíram intelectual ou emocionalmente para o cumprimento de mais esta etapa e que por ventura não foram citados aqui.

A todos, o meu MUITO OBRIGADO!

---



---

## RESUMO

### ESTUDO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, COMPARANDO CIPROEPTADINA COMO ESTIMULANTE DO APEPITE AO PLACEBO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA: DADOS PRELIMINARES

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é determinar se a administração de ciproeptadina (CH) é capaz de induzir o ganho de peso, melhorar o consumo alimentar em pacientes com Fibrose Cística (FC).

**Métodos:** Realizamos um estudo duplo-cego, controlado por placebo em dois centros de Porto Alegre. Vinte e um pacientes com FC entre 5 e 18 anos completaram o estudo. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, para receber 4 mg de CH, três vezes ao dia durante 12 semanas, ou placebo. Todos os dados foram coletados no início e no final do período de estudo incluíram peso, altura, circunferência muscular do braço, prega cutânea tricóptica, espirometria e um questionário validado sobre calorias ingeridas diariamente. Este é um estudo em curso. Os dados apresentados são preliminares.

**Resultado:** O ganho de peso médio foi de 1,72 kg no grupo CH e 0,740 kg no grupo placebo,  $p = 0,072$ . A mudança no índice de massa corporal (IMC) para a idade (escore z) foi de 0,16 no CH e -0,10 no grupo placebo,  $p = 0,062$ . O P/I apresentou uma média de 0,13 no grupo CH e 0,04 no grupo placebo,  $p = 0,074$ . A mudança no Índice de Massa Corporal (IMC) para a idade (em escore Z) foi de 0,16 no grupo CH e -0,10 no grupo placebo,  $p = 0,062$ . O IMC variou para 0,49 kg/m<sup>2</sup> e -0,02 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente, no grupo intervenção e placebo,  $p = 0,048$ . Alterações na função pulmonar, circunferência muscular do braço, altura, dobra cutânea tricóptica e ingestão de calorias diárias não foram estatisticamente diferentes.

**Conclusão:** CH ajuda a melhorar o ganho de peso em pacientes com FC. A espirometria não melhorou. CH poderia ser extremamente útil no manejo nutricional dos pacientes com FC.

**Palavras-chave:** Nutrição, Fibrose Cística, Estimulantes de apetite.

---

---

## ABSTRACT

### A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL CYPROHEPTADINE VERSUS A PLACEBO FOR APPETITE STIMULATION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: PRELIMINARY DATA

**Objective:** The purpose of this study was to determine whether the administration of Cyproheptadine (CH) was able to induce weight gain, improving food consumption in patients with cystic fibrosis (CF).

**Methods:** We performed a double-blind, placebo-controlled trial in two centers in Brazil. Twenty one patients with CF between 5 and 18 years completed the study. Patients were randomized into two groups, to receive either CH 4 mg three times per day for 12 weeks or placebo. All data were collected at the beginning and end of the study period and included weight, height, arm muscle circumference, triceps skinfold, spirometry and a validated questionnaire about daily calories ingested. This is an ongoing study. The data presented are preliminary.

**Results:** Average weight gain was 1,72 Kg in the CH group and 0.740 Kg in the placebo group  $p = 0,072$ . The change in body mass index (BMI-for-age) z-score was 0,16 in the CH and -0,10 in the placebo group  $p = 0,062$ . The average weight-for-age z-score was 0,13 in the CH group and 0,04 in the placebo group,  $p = 0,074$ . BMI changed by 0,49  $\text{kg/m}^2$  and 0,02  $\text{kg/m}^2$  respectively in CH and placebo group  $p = 0,048$ . Changes in pulmonary function, arm muscle circumference, height, triceps skinfolds and daily calorie ingest were not statically different.

**Conclusion:** CH helps to improve weight gain in CF patients. Spirometry parameters did not get better. CH could be extremely useful in the nutritional management of CF patients.

**Key words:** Nutrition, Cystic Fibrosis, Appetite stimulants

---

---

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO III

<b>Figura 1- Fluxograma da randomização.....</b>	<b>75</b>
<b>Figura 2 - Variação do P/I antes e após a utilização de CH. ....</b>	<b>77</b>
<b>Figura 3 - Variação do IMC (Escore Z) antes e após a utilização de CH. ....</b>	<b>78</b>

---

## **LISTA DE TABELAS E QUADROS**

### **CAPÍTULO I**

**Tabela 1- Recomendações de vitaminas lipossolúveis de acordo com a idade. ....39**

### **CAPÍTULO III**

**Tabela 1 - Características basais dos pacientes.....76**

**Tabela 2 - Variação dos grupos antes e após a utilização de CH.....76**

### **CAPÍTULO I**

**Quadro 1- Classes das mutações.....20**

**Quadro 2 - Manifestações clínicas predominantes na FC. ....24**

**Quadro 3 - Estudos posteriores que relatam a utilização da CH para o ganho  
ponderal .....43**

### **CAPÍTULO II**

**Quadro 1 - Valores de referência para o cálculo do Índice de Massa Corporal..... 61**

**Quadro 2 - Critérios de classificação da composição corporal de acordo com as  
medidas de dobras cutâneas e circunferência do braço.....61**

**Quadro 3 - Variáveis em estudo.....63**

---

---

## LISTA DE SIGLAS

<b>AM</b>	Acetato de Megestrol
<b>ATS</b>	<i>American Thoracic Society</i>
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>
<b>CB</b>	Circunferência do braço
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CFTR</b>	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
<b>CH</b>	Cyproheptadine (Ciproeptadina)
<b>Cl</b>	Cloro
<b>Cm</b>	Centímetros
<b>CMB</b>	Circunferência Muscular do Braço
<b>CONSORT</b>	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
<b>DIOS</b>	Distal Intestinal Obstruction Syndrom
<b>ERS</b>	<i>European Respiratory Society</i>
<b>FC</b>	Fibrose Cística
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>g</b>	Gramas
<b>HCSA</b>	Hospital da Criança Santo Antônio
<b>HSL</b>	Hospital São Lucas
<b>IP</b>	Insuficiência Pancreática
<b>ISCMA</b>	Irmandade Santa Casa de Misericórdia
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>IMC/I</b>	Índice de Massa Corporal para a Idade

---

---

<b>IP</b>	Insuficiência Pancreática
<b>ITT</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>kg</b>	Quilograma
<b>kg/m<sup>2</sup></b>	Quilograma por metro quadrado
<b>μL</b>	Microgramas por litro
<b>mg</b>	Miligramma
<b>ml</b>	Mililitro
<b>mm</b>	Milímetro
<b>mm<sup>2</sup></b>	Milímetro quadrado
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>Na</b>	Sódio
<b>NG</b>	Nasogástrica
<b>NPY</b>	Neuropeptídeo Y
<b>P/I</b>	Peso/ Idade
<b>PCT</b>	Prega Cutânea do Tríceps
<b>PI</b>	Peso Ideal
<b>PUCRS</b>	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<b>QFA</b>	Questionário de Frequência Alimentar
<b>RDA</b>	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>TE</b>	Tamanho do Efeito
<b>TIR</b>	Tripsina Imunorreativa
<b>VEF<sub>1</sub></b>	Valor Expiratório Forçado no primeiro minuto
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

---

---

---

---

# SUMÁRIO

## CAPÍTULO I

<b>1 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	17
1.1 CONCEITO .....	17
1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	17
1.3 GENÉTICA.....	18
1.4 FISIOPATOLOGIA .....	19
1.5 DIAGNÓSTICO .....	21
1.5.1 Teste do suor (TS).....	21
1.5.2 Análise de mutações genéticas.....	22
1.5.3 Diferença de potencial nasal .....	22
1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	23
1.6.1 Manifestações respiratórias.....	24
1.6.1.1 Microbiologia da infecção bacteriana .....	26
1.6.2 Manifestações gastrointestinais.....	27
1.6.3 Pâncreas exócrino .....	28
1.6.4 Pâncreas endócrino .....	29
1.7 OUTRAS MANIFESTAÇÕES.....	30
1.8 NUTRIÇÃO NA FIBROSE CÍSTICA .....	31
1.8.1 Terapia Nutricional da FC.....	33
1.8.1.1 Requerimento nutricional.....	33
1.8.1.2 Suplementos orais .....	35
1.8.1.3 Alimentação enteral e parenteral.....	36
1.8.1.4 Suplementação vitamínica .....	37
1.9 USO CLÍNICO DOS ESTIMULANTES DO APETITE .....	39
1.9.1 Utilização de estimulantes do apetite na Fibrose Cística.....	40
1.9.2 Ciproeptadina.....	41
1.9.3 Utilização da Ciproeptadina para promover o ganho ponderal.....	42
1.10 JUSTIFICATIVA.....	44
1.11 OBJETIVOS .....	45
1.11.1 Objetivo geral.....	45
1.11.2 Objetivos específicos .....	45
1.12 REFERÊNCIAS .....	46

## CAPÍTULO II

<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	54
2.1 DELINEAMENTO .....	54
2.2 LOCAIS DO ESTUDO.....	54

---



---

2.3 POPULAÇÃO.....	55
2.3.1 Critérios de elegibilidade .....	55
2.3.1.1 Critérios de inclusão para o estudo .....	55
2.3.1.2 Critérios de exclusão para o estudo.....	56
2.4 INTERVENÇÃO .....	56
2.4.1 Randomização e Cegamento .....	56
2.5 PROTOCOLO DO ESTUDO .....	57
2.5.1 Anamnese Clínico Nutricional.....	58
2.5.2 Avaliação Antropométrica .....	58
2.5.2.1 Peso e Altura .....	58
2.5.2.2 Circunferência do Braço (CB) .....	59
2.5.2.3 Dobra Cutânea do Tríceps (PCT).....	60
2.5.3 Avaliação Dietética .....	62
2.5.4 Avaliação da função pulmonar .....	63
2.5.5 Variáveis em estudo.....	63
2.6 CÁLCULO AMOSTRAL.....	64
2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	64
2.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	65
2.9 REFERÊNCIAS .....	66

### **CAPÍTULO III**

<b>3 ARTIGO ORIGINAL .....</b>	<b>69</b>
--------------------------------	-----------

### **CAPÍTULO IV**

<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>87</b>
-------------------------	-----------

### **ANEXOS**

Anexo I- Anamnese clínico-nutricional e avaliação antropométrica .....	89
Anexo II - Questionário de Frequência Alimentar.....	90
Anexo III- Aprovação dos Comitês de Ética .....	93
Anexo IV - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	96
Anexo V- Registro do Ensaio Clínico.....	99

---

---

# **CAPÍTULO I**

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

---

## **1 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **1.1 CONCEITO**

A Fibrose Cística (FC) é uma doença hereditária, de caráter autossômico e recessivo, sendo considerada a doença letal mais comum na raça branca.<sup>1, 2</sup> O paciente portador dessa doença apresenta secreções mucosas espessas e viscosas, obstruindo os ductos das glândulas exócrinas, que contribuem para o aparecimento de três características básicas: doença pulmonar obstrutiva crônica, níveis elevados de eletrólitos no suor, insuficiência pancreática com má digestão/má absorção e consequente desnutrição secundária.<sup>3</sup>

### **1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

A prevalência da FC varia, de acordo com a etnia, de 1/2000 até 1/5000 caucasianos nascidos-vivos na Europa, nos Estados Unidos e no Canadá, 1/15 mil negros americanos, e 1/40 mil na Finlândia.<sup>4</sup> A FC afeta crianças, adolescentes e adultos numa frequência aproximada de um para cada 2500 e 5000 nascimentos. A principal causa de morte dos pacientes ocorre devido à progressão da doença pulmonar.<sup>5, 6</sup>

---

No Brasil, estima-se que a prevalência da doença seja de 1:10.000 nascidos vivos, embora haja variação na frequência das mutações em diferentes regiões geográficas.<sup>7-10</sup> Na região sul, essa prevalência se aproxima da população caucasiana centro - européia.<sup>8</sup> Já em São Paulo, um estudo piloto realizado com 33.600 crianças apresentou uma incidência estimada em 1:8403.<sup>7-10</sup>

No Rio Grande do Sul, Maróstica *et.al.* identificaram a incidência da mutação  $\Delta F508$  em uma população de recém-nascidos e puderam estimar uma incidência de 1:2745 nascidos vivos na cidade de Porto Alegre.<sup>11</sup>

### 1.3 GENÉTICA

O gene da FC está localizado no braço longo do cromossomo 7, sendo responsável por codificar uma proteína complexa, denominada Reguladora de Condutância Transmembrana na Fibrose Cística (CFTR). Esta contém 1480 aminoácidos e funciona como um canal de cloro na membrana apical de várias células epiteliais, sendo responsável pelo transporte de cloro através das membranas celulares e interferindo também no transporte de sódio e água secundariamente. Há um influxo de água para dentro das células. Dessa forma, as secreções de vários órgãos se tornam espessas.<sup>12</sup>

Mais de 1500 mutações do gene já foram descritas na literatura, das quais a mutação mais frequente é a  $\Delta F508$ .<sup>12</sup> Essa mutação é uma deleção de um códon para a fenilalanina na posição 508 da proteína. Esta mutação está presente em

---

aproximadamente 70%-80% dos cromossomos de fibrocísticos brancos europeus.<sup>6</sup> Entretanto, a frequência relativa da mutação  $\Delta F508$  tem uma variabilidade muito grande entre diferentes regiões geográficas e distintos grupos étnicos. No Brasil, foi encontrada a frequência média de 47%; sendo 49% no Rio Grande do Sul, 27% em Santa Catarina, 52% em São Paulo, 9% em Minas Gerais e 44 % no Paraná 7%.<sup>4</sup>

#### 1.4 FISIOPATOLOGIA

O mecanismo fisiopatológico primário na FC é causado por uma anormalidade no transporte do íon cloro nas células epiteliais através da CFTR, que é, na realidade, o próprio canal de cloro. Nas glândulas exócrinas pulmonares, o fluxo de cloro alterado gera um ambiente, no interior dos canais exócrinos, menos hidratado, pois secundariamente o fluxo de água através das células também se altera. As secreções produzidas são viscosas, aderentes e ionicamente diferentes, dificultando o transporte (*clearance*) mucociliar da via aérea e facilitando infecções persistentes, principalmente por germes como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Atualmente, acredita-se que a alteração iônica das secreções pulmonares iniba a função antimicrobiana peptídica e reduza a resistência a patógenos bacterianos, versão molecular mais aceita para justificar a colonização/infecção bacteriana crônica nos pulmões dos císticos.<sup>13</sup>

---

A CFTR está presente nas células epiteliais do trato respiratório, pâncreas, intestino, glândulas sudoríparas e salivares e sistema reprodutor.<sup>14</sup> As mutações são categorizadas funcionalmente em 5 classes, conforme o comprometimento.

<b>Classe I</b>	A proteína não é sintetizada
<b>Classe II</b>	Há um defeito no processamento da proteína
<b>Classe III</b>	Alteração na regulação da proteína
<b>Classe IV</b>	Redução da atividade de condutância de íons através do canal de cloro
<b>Classe V</b>	Redução do número de proteínas

Fonte: Proesmans M., *et.al.* (2008)<sup>15</sup>

#### **Quadro 1. Classes das mutações**

As classes de mutações I, II e III estão associadas a alterações mais graves, já as mutações das classes IV e V possuem gene CFTR suficientemente funcional e resultam em fenótipos mais leves.<sup>15</sup>

Existe correlação entre as mutações genéticas e a gravidade da insuficiência pancreática (IP) e as anormalidades de concentração de cloro no suor, porém é a doença pulmonar que determina a mortalidade na FC, e não existe correlação entre ela e o genótipo. Portanto, outros modificadores genéticos, como também fatores ambientais, devem exercer influência nessa evolução.<sup>16</sup>

## 1.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da FC se dá pela realização da triagem neonatal, recomendada pelo Ministério da Saúde (MS), empregando-se dosagem da tripsina imunorreativa (TIR). Esse teste detecta a tripsina (marcador de insuficiência pancreática), que está elevada nos fibrocísticos e permanece elevada até 30 dias de idade. O aumento da enzima ocorre devido a uma obstrução dos canalículos pancreáticos, fazendo com que a TIR aumente seus níveis sanguíneos, uma vez que é absorvida pelas células pancreáticas. Na presença de alterações no exame, deve-se realizar um segundo, preferencialmente no primeiro mês de vida. Se o segundo também estiver alterado, o diagnóstico é confirmado ou excluído pelo teste do suor, que está alterado em 98%-99% dos pacientes.<sup>4, 17</sup>

Caso o diagnóstico seja feito tardiamente, o mesmo pode ser sugerido pelas características clínicas de doença pulmonar obstrutiva crônica, colonização bacteriana persistente, íleo meconial, IP com prejuízo do desenvolvimento ou história familiar da doença. Na presença desses sintomas, o diagnóstico pode ser confirmado por:

### **1.5.1 Teste do suor (TS)**

É realizada a análise quantitativa e ou qualitativa do suor para determinar a concentração eletrolítica, condutividade ou osmolaridade, para a confirmação de um diagnóstico de FC. Este consiste na estimulação da produção de suor pela polícarpina, que é colocada sobre a pele ou diretamente nas glândulas sudoríparas, usando um

---

gradiente potencial (iontoforese) e análise da concentração dos íons Na e Cl.<sup>4</sup> Mesmo sendo considerado o padrão ouro para o diagnóstico da fibrose cística, é aconselhável realizar outros testes para confirmar a doença, mesmo quando encontrados níveis normais ou limítrofes de níveis de cloro no suor.<sup>18</sup> A quantidade de suor deve ter no mínimo entre 50 mg e 100 mg e a concentração de cloro no suor maior do que 60 mmol/l suporta o diagnóstico de FC.<sup>19</sup>

### **1.5.2 Análise de mutações genéticas**

A identificação de duas mutações conhecidas confirma o diagnóstico de FC, sendo decisivo naquele paciente que apresenta quadro clínico compatível e teste do suor não conclusivo, bem como no surgimento de formas atípicas da doença pulmonar e gastrointestinal. Um teste negativo não afasta a doença, pelo fato de haver diversos subtipos de alterações genotípicas já descritas na literatura.<sup>20</sup>

### **1.5.3 Diferença de potencial nasal**

Devido ao defeito da proteína CFTR e o conseqüente aumento na reabsorção de sódio celular, haverá uma diferença de potencial a nível da parede celular, que pode ser medido com microeletrodos colocados nas mucosas. O exame serve para comparar o cloro intra e extracelular, medido através da diferença de potencial, que estará elevada; em segundo lugar, uma inalterada mudança de potencial na presença de solução livre de

---



cloro com o uso do isoproterenol, e, em terceiro, uma inibição exagerada na presença de amiloride.<sup>21</sup>

## 1.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Como a FC é de caráter multissistêmico, existe grande variedade de manifestações clínicas de acordo com os órgãos ou glândulas envolvidas. As áreas críticas envolvidas são:

- a) Área respiratória- considerada a mais crítica tanto em gravidade como em letalidade;
  - b) Área digestiva- onde ocorre o envolvimento do pâncreas exócrino, a má absorção com esteatorréia e o íleo meconial;
  - c) Área nutricional- o hipercatabolismo ocasionado pela FC causa dispêndio calórico.
  - d) Secreção anormal de eletrólitos no suor (marca característica da enfermidade) e a depleção eletrolítica, que resulta na desidratação aguda pelo calor;
  - e) Comprometimento do aparelho reprodutor masculino e feminino.
-

O quadro a seguir ilustra os principais comprometimentos ocorridos na FC:

<b>I- Secreções viscosas</b>	
<b>Gastrointestinais</b>	íleo meconial - obstrutivo, volvo, peritonite, atresia ileal
	equivalentes do íleo meconial - massas fecais, obstrução
<b>Pancreáticas</b>	insuficiência pancreática – desnutrição
	má digestão e má absorção, diabetes
<b>Hepatobiliares</b>	vesícula biliar atrófica, litíase vesicular, cirrose biliar focal, hipertensão porta, varizes esofagianas, hiperesplenismo
<b>Doenças Respiratórias</b>	aparelho respiratório superior- sinusopatia, polipose nasal
	aparelho respiratório inferior - atelectasia, enfisema, infecção, broncopneumonia, bronquiectasias, insuficiência cardíaca congestiva
<b>Órgãos Reprodutores</b>	mulher - aumento da viscosidade no muco vaginal, decréscimo de fertilidade
	homem- defeito no desenvolvimento dos ductos wolffianos, esterilidade, ausência de canais deferentes, epidídimos e vesículas seminais
<b>II- Secreções Serosas</b>	
depleção de eletrólitos por perda excessiva através do suor, choque pelo calor	
<b>III- Outros eventos</b>	
hipertrofia de glândulas salivares, refluxo gastroesofágico, prolapso retal	

Fonte: Baseado em Shachman e Grand (1978)<sup>22</sup>

### **Quadro 2 – Manifestações clínicas predominantes na FC.**

#### **1.6.1 Manifestações respiratórias**

As manifestações respiratórias ocorrem em 95% dos casos, com início precoce e intensidade variável, sendo que as alterações secundárias devem-se a dois fenômenos importantes: obstrução generalizada da via respiratória periférica por excesso de muco e uma suscetibilidade aumentada do aparelho respiratório às infecções.<sup>20</sup>

Os distúrbios minerais, eletrolíticos e energéticos, em nível muscular, são responsáveis pela disfunção e pela diminuição da contratilidade da musculatura

---

respiratória acessória e do diafragma. A desnutrição pode comprometer o parênquima, a resposta imunológica pulmonar e o comando ventilatório.<sup>23</sup>

As alterações iniciais ocorrem nas pequenas vias aéreas com progressão para as vias maiores. A manifestação mais precoce, precedida por hiperplasia e hipertrofia de glândulas mucosas, é a obstrução das pequenas vias aéreas por secreções excessivas. Essa alteração leva ao colapso de algumas áreas e a hiperinsulflação de outras, por mecanismos valvulares. Com a cronificação do processo inflamatório, em especial pela participação da infecção, surgindo bronquiolite e bronquite, as secreções ficam mais espessas, as paredes das vias aéreas se tornam infiltradas por células inflamatórias e progressivamente espessadas.<sup>24</sup>

A estagnação das secreções e as atelectasias crônicas são sítios de proliferação bacteriana que podem evoluir para quadros mais graves com bronquiectasias, quando ocorre destruição da arquitetura brônquica, pneumonia, formação de abscessos e fibrose. Em etapas mais avançadas da doença, pode-se observar enfisema, pneumotórax e cor *pulmonale*. O enfisema é do tipo obstrutivo, sendo o enfisema clássico relativamente raro. Adicionalmente, ocorre hipertrofia das artérias e arteríolas pulmonares e um aumento da espessura das paredes das veias, relacionadas basicamente à hipóxia crônica.<sup>20, 24</sup>

A infecção bacteriana crônica do trato respiratório causa destruição e perda da função pulmonar, e a doença respiratória é uma das principais causas das limitações para a morbidade e o aumento da frequência das internações desses pacientes.<sup>25</sup>

---

### 1.6.1.1 Microbiologia da infecção bacteriana

O círculo vicioso entre inflamação, infecção e lesão pulmonar resulta no progressivo declínio da função pulmonar e em morte prematura.<sup>26</sup> Inicialmente, os organismos patogênicos mais comumente encontrados na secreção pulmonar são os vírus *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*.<sup>26</sup> Com a progressão da doença, encontra-se a *Pseudomonas aeruginosa* (patógeno mais frequente isolado nas secreções respiratórias dos pacientes) e, em alguns casos, a *Burkholderia cepacia*, que é caracterizada pela resistência do organismo aos antibióticos e a grande transmissibilidade pelo contato social entre os pacientes. Seu isolamento pode sinalizar a rápida piora clínica e o declínio da função pulmonar.<sup>26, 27</sup>

A aquisição e persistência de *Pseudomonas aeruginosa* no trato respiratório inferior de pacientes com Fibrose Cística estão associadas com maior morbidade e mortalidade. Entretanto, com o aumento da sobrevida dos pacientes, novos patógenos têm sido relacionados a exacerbações respiratórias dos fibrocísticos, entre eles: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, microbactéria atípica, *S. aureus* resistente à meticiclina e *Aspergillus fumigatus*.<sup>28, 29</sup>

O tratamento de bactérias resistentes é difícil e, além de considerar o padrão local de resistência aos antimicrobianos, requer a combinação de antibióticos com diferentes mecanismos de ação.<sup>30</sup>

---

### **1.6.2 Manifestações gastrointestinais**

A maioria das manifestações gastrintestinais ocorre devido à insuficiência pancreática. A obstrução dos ductos pancreáticos resulta na má absorção dos macronutrientes, pois não há a liberação de enzimas para o duodeno.<sup>31</sup>

O íleo meconial acomete cerca de 10% a 20% dos pacientes, apresentando-se como um quadro de obstrução intestinal. A grande maioria dos diagnósticos é relativa à FC. Já a síndrome de obstrução intestinal distal (DIOS), conhecida como equivalente ao íleo meconial, é caracterizada pelo bloqueio parcial ou completo do intestino, podendo ocasionar cólicas, dor e/ou distensão abdominal e anorexia. O refluxo gastroesofágico ocorre com maior frequência nos pacientes com FC e está diretamente relacionado com o desenvolvimento da doença respiratória grave.<sup>7, 20, 3</sup>

A doença hepática crônica manifesta-se por hepatomegalia, sendo sintomática em 5% dos pacientes adultos. O acometimento hepatobiliar leva ao aumento da viscosidade devido à secreção anormal de íons pelo epitélio das vias biliares, com diminuição do fluxo biliar.<sup>33</sup>

O transporte de cloro e bicarbonato está diretamente relacionado ao funcionamento adequado da proteína CFTR, e o comprometimento da secreção dos mesmos altera todo o processo digestivo, com conseqüente má absorção de nutrientes, desnutrição e vários sintomas relacionados ao trato gastrointestinal, como dor abdominal, distensão abdominal, constipação, diarreia, anemia, edema, entre outros.<sup>34</sup>

---

Como em outras manifestações gastrointestinais, o paciente com FC pode apresentar pancreatite crônica, ascite, cirrose, colecistite, colelitíase, colestase, prolapso retal, apendicite, doença celíaca, intuspecção e colonopatia fibrosante.<sup>35</sup>

### **1.6.3 Pâncreas exócrino**

A insuficiência pancreática (IP) está presente em cerca de 75% dos fibrocísticos ao nascimento, em 80-85% até o final do primeiro ano, e em 90% na idade adulta.<sup>36</sup>

A porção exócrina, que representa 80% a 85% do pâncreas, é constituída de numerosas glândulas pequenas (ácinos). Canais extremamente finos drenam cada ácino secretório e anastomosam-se para formar o sistema de ductos pancreáticos. O epitélio ductal é responsável pela secreção de eletrólitos e muco nos ductos principais. Entretanto, na FC, a função ductular é mais afetada, pois é capaz de deter enzimas até mesmo em altas concentrações. A consequência dessa falha é a digestão incompleta dos alimentos: gorduras, proteínas e, em menor quantidade, o amido, resultando nas fezes esteatorreicas de grande volume, odor desagradável, com restos alimentares não digeridos, acarretando na deficiência do ganho ponderal.<sup>37</sup>

Os pacientes com comprometimento pancreático devem utilizar diariamente suplementação enzimática. Estas têm ação otimizada, quando administradas antes das refeições ou lanches. As preparações com micro-esferas ou micro-comprimidos são preferíveis àquelas em pó, uma vez que os revestimentos entéricos previnem a inativação ácida das enzimas e não se associam à escoriação bucal ou perianal. Esses

---

micro-comprimidos liberam o seu conteúdo a um pH correspondente a 5,5-6,0, portanto em ambiente mais alcalino que o suco gástrico, cujo pH mostra-se inadequado à atuação enzimática. Dessa forma, os micro-comprimidos resistem à atuação do pH abaixo de 5, permitindo então a redução da perda de nutrientes dependentes da fragmentação molecular enzimática e da esteatorreia.<sup>31, 38</sup>

Kalivianakis *et.al.* referem que a suplementação enzimática deve ser individualizada, evitando a oferta insuficiente que leva à desnutrição e à excessiva, que causa complicações intestinais, como a colonopatia fibrosante.<sup>39</sup>

#### **1.6.4 Pâncreas endócrino**

O tecido endócrino do pâncreas é preservado inicialmente, mas, com o aumento da idade do paciente, células são perdidas e a glândula começa a ser completamente substituída por tecido fibroso e gordura.<sup>40</sup> Quando o comprometimento atinge a porção endócrina do pâncreas, pode ocorrer intolerância à glicose e *diabetes mellitus*. Isso ocorre em 8% a 15% dos pacientes, podendo aumentar com a idade.<sup>41</sup> A causa primária é a deficiência de insulina, mas também é influenciada por condições raras na fibrose cística, como desnutrição, infecções aguda e crônica, gasto elevado de energia, deficiência de glucagon, má absorção, tempo de trânsito intestinal anormal, multiplicação bacteriana excessiva e disfunção hepática, tudo influenciando a intolerância à glicose.<sup>42</sup>

---

### 1.7 OUTRAS MANIFESTAÇÕES

A puberdade é retardada em muitos pacientes com FC, em grande parte devido a fatores nutricionais. Noventa e oito por cento dos homens são inférteis devido à azoospermia. Os testículos apresentam espermatogênese diminuída, além de possíveis anormalidades no epidídimo e vesículas seminais. Em mulheres, a função ovariana é normal, porém a fertilidade pode estar diminuída em função de o muco cervical estar desidratado. Frequentemente ocorre tamponamento do colo uterino por muco espesso, agindo como uma barreira à penetração dos espermatozoides.<sup>43</sup>

Nas glândulas sudoríparas, há uma diminuição da reabsorção de cloretos já excretados na porção proximal, ao longo dos ductos absorptivos das mesmas, ocasionando uma maior concentração desses eletrólitos no suor. A perda de sais pode ter repercussões clínicas importantes. Pode haver desidratação grave, especialmente em associação a perdas gastrointestinais e/ou sob estímulo térmico.<sup>44</sup>

Outras manifestações incluem, baqueteamento digital, osteoartropatia hipertrófica, hérnia inguinal, suor salgado e vasculite, que são conseqüências do defeito básico, secundárias à sua evolução ou às complicações da doença e do tratamento.<sup>20</sup>

---



## 1.8 NUTRIÇÃO NA FIBROSE CÍSTICA

A nutrição é de vital importância no manejo da FC, pois é o fator preponderante na sobrevivência, bem como na qualidade de vida desses pacientes.

Os problemas nutricionais apresentados pelos fibrocísticos são multifatoriais e podem ser atribuídos ao desequilíbrio energético decorrente da doença respiratória crônica, má absorção dos nutrientes causada pela insuficiência pancreática, alterações na circulação entero-hepática de sais biliares e antibioticoterapia, além de poderem ser agravados pela presença de anorexia decorrente de refluxo gastroesofágico ou tosse, metabolismo aumentado, principalmente na presença de infecções e estresse psicossocial.<sup>6, 45</sup> Essa soma de fatores reflete no paciente através de retardo no crescimento, de emagrecimento acentuado, de deficiências nutricionais específicas, de puberdade retardada e de um grande comprometimento na função pulmonar.<sup>46</sup>

São vários os fatores que podem levar a uma ingestão inadequada de alimentos em pacientes com FC, como dificuldades na mastigação e deglutição decorrentes da dispnéia, tosse, secreção e fadiga, ou anorexia por infecção e inflamação crônica, existência de complicações digestivas como a esofagite e a síndrome da obstrução intestinal distal.<sup>47, 48</sup>

Os corticosteróides também apresentam um impacto negativo sobre o estado nutricional desses pacientes, devido à diminuição do apetite, enfraquecimento da massa muscular e desmineralização óssea.<sup>49</sup>

---

O gasto energético aumentado em pacientes com FC pode se dar devido ao hipermetabolismo proveniente de um aumento do trabalho dos músculos respiratórios, o que ocasiona uma maior necessidade de oxigênio pelos mesmos. Esses músculos são submetidos a um trabalho aumentado e apresentam eficiência mecânica diminuída.<sup>50, 51</sup>

Estudos mostram que a melhora na função pulmonar está intimamente ligada a uma nutrição satisfatória.<sup>23</sup> O VEF<sub>1</sub> foi associado significativamente com percentual Peso/Estatura, percentil de Índice de Massa Corpórea (IMC) em um estudo realizado com pacientes com Fibrose Cística de seis a dezoito anos.<sup>52</sup>

As deficiências de macro e micronutrientes em pacientes desnutridos ocasionam uma série de agravantes no quadro clínico da FC. A deficiência de proteína e ferro pode diminuir os níveis de hemoglobina, com conseqüente redução da capacidade de transporte de oxigênio. A deficiência de vitamina C atinge a síntese de colágeno, que é de grande importância na composição do tecido conjuntivo de suporte dos pulmões.<sup>53</sup>

Em nível celular, a função dos músculos pode estar comprometida devido aos baixos níveis de cálcio, magnésio, fósforo e potássio. A oferta reduzida de proteínas e fosfolípidos também compromete a função do surfactante, ocasionando a diminuição da tensão de superfície dentro do alvéolo, contribuindo para o colapso alveolar, fator que leva à diminuição do volume corrente e do número de suspiros, o que, por sua vez, aumenta a predisposição a infecções pulmonares.<sup>54</sup>

O impacto da desnutrição sobre o sistema pulmonar acarreta em uma diminuição na elasticidade e função dos pulmões, massa muscular respiratória, força e resistência, além de alterações nos mecanismos imunológicos de defesa pulmonar e controle da

---

respiração.<sup>48</sup> Essas alterações tornam o paciente mais suscetível a infecções respiratórias. A desnutrição leva à atrofia dos tecidos linfáticos, atingindo principalmente a imunidade mediada por células. Observa-se diminuição do número de linfócitos T auxiliares devido à redução da atividade da interleucina-1, da razão T4/ T8 no lavado broncoalveolar e à redução na produção de monocinas e linfocinas.<sup>55</sup>

As complicações digestivas (refluxo gastro-esofágico, íleo meconial, síndrome de obstrução intestinal distal, prolapso retal, colonopatia fibrosante e pancreatites) frequentes na fibrose cística, assim como outras doenças associadas (Alergia ao leite de vaca, Doença de Crohn, Doença Celíaca, *Diabetes Mellitus*, etc.) contribuem para o agravamento do desequilíbrio energético-proteico.<sup>56-58</sup>

## **1.8.1 Terapia Nutricional da FC**

### 1.8.1.1 Requerimento nutricional

A *Cystic Fibrosis Foundation* reconhece que a atenção à alimentação é parte fundamental nos cuidados dos pacientes com FC.<sup>59</sup>

Há três momentos específicos em que a atenção especial deve ser centrada no crescimento e estado nutricional no âmbito dos cuidados clínicos habituais. Estes são:

1. Os doze primeiros meses após o diagnóstico da FC para cada paciente;
-

2. Do nascimento até os 12 meses de idade para crianças com diagnóstico pré-natal ou no parto, até que um padrão normal de crescimento (perímetro cefálico, peso e comprimento) for claramente estabelecido;
3. O período de crescimento peripubertal (meninas de 9 a 16, e os meninos de 12 a 18 anos de idade).<sup>59</sup>

A recomendação de ingestão diária de energia baseia-se na elevação do gasto energético apresentado por esses pacientes. Admite-se que os pacientes portadores de FC necessitam de, pelo menos, 120-150% da energia estabelecida pelas Recommended Dietary Allowances (RDAs) de 1989) e o uso de enzimas pancreáticas.<sup>2, 41,59</sup> No entanto, crianças com FC geralmente não atingem estes valores.<sup>60, 61</sup> Os principais fatores que devem ser considerados para estipular a quota energética são sexo, idade, taxa de metabolismo basal, atividade física, gravidade da doença pulmonar e severidade da má absorção.<sup>48</sup>

A meta do tratamento nutricional é alcançar e manter o peso ideal para a altura, aumentar e equilibrar a ingestão energética, reduzir a má absorção e má digestão e controlar a ingestão de vitaminas e minerais. Para tanto, o cuidado nutricional adequado deve incluir: terapia de reposição enzimática, dietas hiperenergéticas e hiperlipídicas, e suplementação de micronutrientes.<sup>62</sup>

A dieta deve ser hipercalórica, hiperlipídica e normoproteica. As proteínas devem oferecer aproximadamente de 12 a 15% do valor energético total.<sup>48</sup> Deve-se priorizar ingestão de gorduras em 40% do total de energia, com proporções adequadas

---

entre ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poliinsaturados. A gordura da dieta ajuda a fornecer a energia necessária e os ácidos graxos essenciais, limita o volume de alimento necessário para atingir as necessidades energéticas e melhora a palatabilidade da dieta.<sup>48</sup>

#### 1.8.1.2 Suplementos orais

Se o estado nutricional continua deficiente apesar do incentivo a uma dieta de alta densidade energética, os suplementos nutricionais podem ser benéficos para alguns pacientes.<sup>62</sup> Produtos modulares (polímeros de glicose, por exemplo, ou emulsões de gordura) fornecem energia adicional à dieta e podem proporcionar uma maior variedade de nutrientes.<sup>62</sup>

Os suplementos devem ser prescritos individualmente, dependendo do paciente, idade, preferência e requerimentos.<sup>62</sup> A quantidade e o momento da ingestão do suplemento são de grande importância, pois eles não devem substituir as refeições. Para evitar a monotonia alimentar, relatada com frequência pelos pacientes que fazem uso de suplementos, é interessante que haja a alternância periódica do sabor bem como do tipo de suplemento. Os suplementos nutricionais devem auxiliar o paciente a atingir as recomendações nutricionais, contribuindo com aproximadamente 30% das necessidades diárias.<sup>62</sup>

Poustie *et. al.* (2006), em um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, investigaram se os suplementos energéticos-protéicos, combinados com orientação e

---

acompanhamento dietético, melhorariam ou preveniriam a deterioração do índice de massa corporal (IMC) das crianças com FC, em comparação com apenas a orientação dietética. (Poustie, Russell et al. 2006) Os resultados mostram que o estado nutricional dos dois grupos foi similar, recebendo ou não suplementos.

### 1.8.1.3 Alimentação enteral e parenteral

A alimentação enteral é indicada para pacientes incapazes de satisfazer suas necessidades energéticas, apresentando fracasso nutricional (sem ganho ponderal apesar dos suplementos orais) e inapetência, quando a ingestão via oral está comprometida, ou seja, não atinge 85% das necessidades diárias.<sup>62</sup>

Alguns estudos mostraram que esse tipo de suplementação pode melhorar o ganho de peso e estado nutricional e, conseqüentemente, estabilizar ou diminuir a taxa de declínio da função pulmonar.<sup>63,64</sup> A intervenção precoce é associada com melhores resultados.<sup>63,65</sup> A condição clínica determina a rota para a alimentação enteral. Alimentação nasogástrica (NG) é geralmente considerada antes da colocação da gastrostomia, durante uma exacerbação respiratória ou um método menos permanente de suporte nutricional. A principal desvantagem da alimentação NG é que os tubos podem tornar-se desalojados pela tosse, tornando assim a gastrostomia a via mais adequada para o suporte nutricional.

Contudo, esses métodos são invasivos, caros e interferem na auto-estima e na imagem corporal dos pacientes. A justificativa baseia-se na recuperação do estado

---

nutricional e a repercussão deste sobre a função pulmonar. No entanto, existem poucos trabalhos que mostrem a eficiência e a relação risco benefício de sondas ou gastrostomia.<sup>66</sup>

A maioria dos pacientes que recebe nutrição enteral noturna é incentivada a continuar com uma dieta de alta densidade energética durante todo o dia. Uma grande variedade de dietas enterais estão disponíveis e os alimentos escolhidos devem ser adequados às necessidades nutricionais do paciente, estilo de vida e condição clínica. A maioria dos pacientes tolera uma alta energia proveniente de uma fórmula polimérica, mas uma fórmula elementar ou semi-elementar pode ser benéfica para alguns.

A nutrição parenteral não é recomendada rotineiramente para pacientes com FC, devido ao risco de complicações, aos custos elevados e à dificuldade de administração. Pode ser útil a curto prazo no suporte nutricional após a cirurgia, onde a nutrição enteral não é possível.<sup>62</sup>

#### 1.8.1.4 Suplementação vitamínica

A insuficiência pancreática exócrina, em conjunto com as outras alterações do aparelho digestivo, é a responsável pela má-absorção das vitaminas lipossolúveis. As evidências sugerem a suplementação das vitaminas A, D e E, que devem ser prescritas a esses pacientes desde o diagnóstico. Os níveis séricos devem ser verificados anualmente e as doses ajustadas de acordo. Pacientes sem IP devem ter seus níveis séricos de

---

---

vitamina lipossolúvel verificados anualmente e a suplementação deve ter início quando os níveis se mostrarem abaixo da normalidade.<sup>62</sup>

A maioria dos pacientes está em risco de desenvolver deficiências subclínicas de várias vitaminas lipossolúveis; dentre eles, estão os que apresentam má absorção, os que apresentam baixa adesão ao tratamento, doença hepática, ressecção intestinal, ou atraso no diagnóstico.<sup>39, 67</sup>

O déficit de ingestão de nutrientes e o aumento das perdas fecais, urinárias e por suor condicionam alterações no balanço dos micronutrientes essenciais, levando a risco de déficit de vitaminas e oligoelementos. A vitamina B12 requer adequada secreção pancreática exócrina, para que a cobalamina seja transferida ao fator intrínscico e, dessa maneira, possa ser absorvida ao nível do íleo terminal. Outras vitaminas hidrossolúveis foram identificadas no suor, não havendo, entretanto, comprovação de alterações clínicas decorrentes, exclusivamente, dessas perdas. Está demonstrado, ainda, que essas crianças apresentam lipoperoxidação aumentada, sugerindo que poderiam beneficiar-se de aportes aumentados de antioxidantes, como a vitamina C.<sup>68</sup>

A ingestão de compostos vitamínicos lipossolúveis deve ser acompanhada de alimentos com gordura e proporcional quantidade de enzima pancreática. É necessário controlar periodicamente os níveis séricos das vitaminas A e E, permitindo ajuste fino da dose a ser administrada. As doses recomendadas encontram-se na Tabela 1.<sup>41, 69</sup>

---



**Tabela 1- Recomendações de vitaminas lipossolúveis de acordo com a idade.**

<b>Suplementação diária de cada vitamina</b>				
	<b>Vitamina A (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Vitamina E (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Vitamina D (<math>\mu\text{L}</math>)</b>	<b>Vitamina K (mg)</b>
0-12 meses	1500	40-50	400	0,3-0,5*
1-3 anos	5000	80-150	400-800	0,3-0,5*
4-8 anos	5000-10000	100-200	400-800	0,3-0,5*
> 8 anos	10000	200-400	400-800	0,3-0,5*

\*Atualmente, produtos comercialmente disponíveis não têm doses ideais para suplementação. Fonte: Borovitz, et. al. (2002)<sup>59</sup>

### 1.9 USO CLÍNICO DOS ESTIMULANTES DO APETITE

O bom estado nutricional é dependente do consumo adequado de nutrientes, que é impulsionado por complexos fatores inter-relacionados, como fome física, apetite e comportamentos relacionados a alimentos, emoções, conhecimentos e crenças.<sup>70</sup>

Estimulantes do apetite podem ser utilizados para promover a ingesta adequada, objetivando melhorar o estado nutricional. Estudos utilizando ciproptadina, acetato de megestrol, esteróides, canabinóides, sulfato de hidrazina e hormônio do crescimento já foram publicados na estimulação do apetite de pacientes com câncer, insuficiência renal crônica e FC.<sup>71-77</sup>

### **1.9.1 Utilização de estimulantes do apetite na Fibrose Cística**

O objetivo nutricional fundamental na FC é alcançar o crescimento e o desenvolvimento adequados, uma vez que o potencial genético seja atingido, a fim de manter um bom estado nutricional ao longo da vida.<sup>78</sup>

Os estimulantes do apetite são utilizados para tratamento de perda de peso, ausência de ganho ponderal e déficit de crescimento, podendo ser um componente de auxílio na FC. A redução da ingestão energética contribui para a perda de peso, o que leva à absorção de nutrientes reduzida, resultando no declínio da função pulmonar, fator que diminui a sobrevida desses pacientes.<sup>79</sup>

Alguns estimulantes do apetite utilizados para tentar auxiliar o ganho ponderal satisfatório em pacientes com FC são: Acetato de Megestrol (AM) e a CH.<sup>80</sup>

Estudos utilizando o AM em pacientes com FC mostraram que há um aumento no ganho ponderal e melhora da função respiratória dos pacientes.<sup>81</sup> Entretanto, essa droga apresenta efeitos colaterais potencialmente graves, como supressão supra-renal, diabetes e insônia em pacientes tratados durante um longo período de tempo. Em alguns casos, também foi relatado que a AM pode causar insuficiência testicular em pacientes com FC e impotência em pacientes infectados pelo HIV, juntamente com sua atividade conhecida glicocorticóides como, por vezes, levando à síndrome de Cushing e à insuficiência adrenal.<sup>82-84</sup>

Homnick *et. al.* realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com CH versus placebo durante 12 semanas com 16 pacientes com FC. Os pacientes

---

apresentaram aumento significativo de peso e IMC, mesmo com o pequeno número de indivíduos.<sup>71</sup>

Já em estudo *cross over* realizado pelo mesmo autor no ano subsequente,<sup>72</sup> 16 pacientes com FC iniciaram e 12 concluíram em 9 meses a experimentação. Os grupos foram divididos em CH1 (pacientes que já haviam tomado, nos meses anteriores, a dosagem de 4mg/dia) e CH2 (pacientes que faziam uso do placebo e agora iniciariam com 2mg de CH na primeira semana, devido aos efeitos colaterais, e 4 mg no restante do tratamento). Os resultados foram mais expressivos nas crianças do grupo CH2, as quais apresentaram uma variação positiva no peso, IMC e percentual de gordura corporal, quando comparados ao grupo CH1. O grupo CH1 apresentou um aumento global nos escores Z desde o início da primeira intervenção até o final de 12 meses.<sup>71</sup>

### **1.9.2 Ciproeptadina**

A CH é um anti-histamínico de primeira geração, derivado da piperidina, aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA).<sup>85</sup>

Seus diversos mecanismos de ação estão relacionados com o antagonismo competitivo com os mediadores químicos – histamina, serotonina e acetilcolina – pelos respectivos receptores. A CH bloqueia a serotonina em diversos locais, inclusive no centro do apetite, sendo esta a possível ação para estímulo do apetite.<sup>86</sup>

Essa droga é indicada nos tratamentos sintomáticos de rinite alérgica, conjuntivite alérgica, reações cutâneas alérgicas, rinorréia e urticária.<sup>85, 87</sup>

---

Como um dos efeitos secundários dos anti-histamínicos é o aumento do apetite, a CH tem sido utilizada como recurso para promover o aumento ponderal em pacientes em risco nutricional na FC.<sup>71, 72</sup>

### **1.9.3 Utilização da Ciproeptadina para promover o ganho ponderal**

Estudos anteriores demonstraram que a ciproeptadina promoveu o ganho de peso em amostras pediátricas com deficiência de crescimento,<sup>12</sup> asma,<sup>88, 89</sup> desnutrição,<sup>90, 91</sup> câncer<sup>92</sup> e anorexia nervosa.<sup>93</sup>

O quadro a seguir relata alguns estudos anteriores com a utilização da ciproeptadina para o ganho ponderal.

---

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>n</b>	<b>Tempo</b>	<b>Posologia</b>	<b>Principais achados</b>
Rekrsuppaphol S., Rekrsuppaphol L.	2010	Tailândia	70 pacientes (6-15 anos)	8 semanas	1mg/kg de peso 3x/dia	O grupo CH mostrou um ganho de peso significativamente maior sobre a linha de base em relação ao grupo controle. A maior variação entre os grupos ocorreu na semana 4 (0,9 kg) no grupo CH.
Homnick DN <i>et.al.</i>	2005	Estados Unidos	12 pacientes >5 anos	9 meses	4mg até 4x/dia	O grupo que recebeu CH no <i>follow up</i> (CH2), apresentou um uma média de ganho de peso de 3,78 kg Enquanto que o grupo que tomou CH desde o início (CH1), apresentou uma média de 0,87 kg
Homnick DN <i>et. al.</i>	2004	Estados Unidos	16 pacientes >5 anos	12 semanas	1ª semana 2mg/4x dia, após, 4mg/4x dia	Aumento significativo de peso, altura, índice de massa corporal (IMC) nos indivíduos do grupo CH (3,45 kg)
Daviss BW. and John Scott A.M.	2004	Estados Unidos	28 pacientes (4-15 anos)	20 meses	4-8 mg/dia 1x/dia	Todos os pacientes apresentaram aumento ponderal. (Ganho médio de 2,2 kg)
Jamnick S. <i>et.al.</i>	2001	Brasil	29 pacientes (40 a 81 anos)	6 meses	4mg 3x/dia	33% dos pacientes apresentaram ganho ponderal
Pennachin DJ	1975	Brasil	42 pacientes (2 a 4 anos)	70 dias	4mg 2x/dia	O grupo tratado apresentou uma média aproximada de 0,6 kg de diferença de ganho ponderal
Beccari A, Rondinini, B.	1971	Itália	40 pacientes (2 a 12 anos)	21 a 80 dias	De 6 a 12 mg – 2a 3x/dia	Foi observado um notável ganho de peso nos pacientes, uma média de 0,60g/dia
Motta W., Panzetti G	1969	Itália	63 pacientes (8 meses a 11 anos)	2 meses	4-16 mg/dia - 2 a3x/dia	86% tiveram aumento de apetite e 95% dos pacientes apresentaram incremento ponderal
Noble, RE.	1969	Estados Unidos	20 pacientes (18 a 40 anos)	56 dias	4mg 3x/dia	O grupo CH apresentou uma média de incremento ponderal de 4,6 kg a mais do que no grupo placebo
Francini F, Kitrosen, JGJ.	1968	Itália	113 pacientes (1 a 65 anos)	Mais de 2 anos	2-4 mg 3 ou 4x/dia	A média do ganho ponderal foi de 6,5 kg

**Quadro 3- Estudos posteriores que relatam a utilização da CH para o ganho ponderal (Este quadro segue em anexo em um arquivo individual).**

### 1.10 JUSTIFICATIVA

Os pacientes com Fibrose Cística (FC) podem apresentar um estado nutricional deficiente devido à má digestão ou absorção provenientes da insuficiência pancreática, infecções respiratórias frequentes e antibioticoterapia.<sup>59</sup> A perda de peso e a desnutrição contribuem diretamente para o declínio da função pulmonar, levando à baixa qualidade de vida e ao aumento da morbidade e mortalidade da doença.<sup>2, 94</sup>

O principal objetivo do tratamento nutricional dos pacientes com FC é atingir um adequado estado nutricional e de desenvolvimento.<sup>94</sup> Métodos para aumentar o peso em pacientes com FC incluem alimentação suplementar por via oral ou por sonda enteral (gastrostomia, nasogástrica, e jejunostomia). Esses métodos são invasivos, caros e interferem na auto-estima e na imagem corporal dos pacientes.<sup>66, 71</sup>

Estimulantes do apetite podem ser utilizados com o objetivo de recuperar o apetite e melhorar o estado nutricional desses pacientes. Estudos utilizando ciproeptadina (CH), já foram publicados na estimulação do apetite em pacientes com desnutrição, anorexia nervosa, insuficiência renal, câncer e AIDS.<sup>91, 92, 95-97</sup>

A CH é um anti-histamínico de primeira geração, antagonista da histamina e da serotonina e tem como efeito secundário propriedades estimulantes do apetite. Estudos realizados com a ciproeptadina em pacientes com fibrose cística ainda são escassos.<sup>71, 72</sup>

---

## 1.11 OBJETIVOS

### **1.11.1 Objetivo geral**

Determinar se a administração de CH é capaz de induzir o ganho de peso e melhorar o consumo alimentar em pacientes com FC.

### **1.11.2 Objetivos específicos**

1. Comparar o ganho ponderal de pacientes com FC antes e depois da intervenção, nos grupos intervenção e controle;
  2. Comparar o consumo alimentar de pacientes com FC antes e depois da intervenção, nos grupos intervenção e controle;
-

## 1.12 REFERÊNCIAS

1. Sharma M, Singh M. Nutritional management of children with cystic fibrosis. *Indian Pediatr.* 2003 Nov;40(11):1055-62.
  2. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002 Jun;1(2):51-75.
  3. Bentley P. Understanding cystic fibrosis, improving life expectancy. *Nurs Times.* 1999 Oct 27-Nov 2;95(43):50-1.
  4. Rosa F, Dias F, Nobre L, HA. M. Fibrose cística: uma abordagem clínica e nutricional. *Rev Nutr Campinas.* 2008 nov/dez;21(6):725-37.
  5. Francini F, Santana JG, Kitrosen J. [Cyproheptadine, an antihistamine and serotonin antagonist acting on body weight: preliminary report]. *Minerva Med.* 1968 Jul 11;59(55):3079-82.
  6. Gaspar M, Chiba S, Gomes C, Juliano Y, Novo N, Lopez F. Resultado de intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. *J Pediatr.* 2002;78(2):161-70.
  7. Reis F, Damaceno N. Fibrose Cística. *J Pediatr.* 1998;74(1):S76:S94.
  8. Raskin S, Phillips JA, 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Genet.* 1993 Jul 1;46(6):665-9.
  9. Santos G, Domingos M, EO; W, CA; R, Rosário N. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. *J Pediatr.* 2005;81(3):240-4.
  10. Rodrigues R, Magalhaes PK, Fernandes MI, Gabetta CS, Ribeiro AF, Pedro KP, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Sao Paulo State, Brazil: a pilot study. *Braz J Med Biol Res.* 2009 Oct;42(10):973-8.
  11. Maróstica P, Santos J, Souza W, Raskin S, Abreu F. Estimativa da incidência de fibrose cística em Porto Alegre: análise a partir da frequência da mutação delta F508 em recém-nascidos normais. *Revista AMIRGS.* 1995;39(3):205-7.
  12. Kaplowitz PB, Jennings S. Enhancement of linear growth and weight gain by cyproheptadine in children with hypopituitarism receiving growth hormone therapy. *J Pediatr.* 1987 Jan;110(1):140-3.
  13. Davidson DJ, Porteous DJ. Genetics and pulmonary medicine. 1. The genetics of cystic fibrosis lung disease. *Thorax.* 1998 May;53(5):389-97.
-



14. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004 Jan;125(1 Suppl):1S-39S.
  15. Proesmans M, Vermeulen F, De Boeck K. What's new in cystic fibrosis? From treating symptoms to correction of the basic defect. *Eur J Pediatr*. 2008 Aug;167(8):839-49.
  16. Welsh M, Ramsey B, Accurso F, GR. C. Cystic Fibrosis. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease, volume III* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 5121-87.
  17. Lemna WK, Feldman GL, Kerem B, Fernbach SD, Zevkovich EP, O'Brien WE, et al. Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1990 Feb 1;322(5):291-6.
  18. Beauchamp M, Lands LC. Sweat-testing: a review of current technical requirements. *Pediatr Pulmonol*. 2005 Jun;39(6):507-11.
  19. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child*. 2003 Dec;88(12):1126-7.
  20. Ribeiro J, Ribeiro M, Ribeiro A. Controvérsias na Fibrose Cística - do pediatra ao especialista. *J Pediatr*. 2002;78(2):171-86.
  21. Wilford B, Taussig L. Cystic Fibrosis: General Overview. Taussig LL, LI., editor. St. Louis: Mosby; 1999.
  22. Shwachman H, Grand RJ. . Cystic Fibrosis. 2ª ed. Sleisenguer-Fordtran SC, editor. Philadelphia 1978.
  23. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. 2002 Jul;57(7):596-601.
  24. Abreu e Silva F, Palombini B. Fibrose Cística (mucoviscosidade). 2 ed. Silva L, editor. São Paulo: BYK; 1991.
  25. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1229-56.
  26. Govan J. Other gram-negative organisms. In: Basel KA, editor. *Cystic fibrosis in the 21st century* 2006. p. 145-52.
  27. Rovedder P, Ziegler B, Pasin L, Pinotti A, Barreto S, Dalcin P. Infecção bacteriana crônica e indicadores ecocardiográficos de hipertensão pulmonar em pacientes com fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2008;34(7):461-7.
  28. Conway S, Littlewood J, Brownlee K, Peckham D, Lee T, Etherington C. Cystic Fibrosis in children and adults. The leeds method of management. In: Hospital SJU, editor.: St. James & Seacroft; 2003. p. 6-164.
-

29. Almeida M, Bussamra M, Rodrigues JJ. ABPA diagnosis in cystic fibrosis patients: the clinical utility of IgE specific to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens. *J Pediatr*. 2006;82(3):215-20.
  30. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15;168(8):918-51.
  31. Evans AK, Fitzgerald DA, McKay KO. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2001 Nov;18(5):784-9.
  32. Gaskin K. Intestines. In: Yankaskas JR KM, editor. *Cystic Fibrosis in adults*. 1<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1999. p. 325-42.
  33. Hodson ME. Treatment of cystic fibrosis in the adult. *Respiration*. 2000;67(6):595-607.
  34. Akabas MH. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Structure and function of an epithelial chloride channel. *J Biol Chem*. 2000 Feb 11;275(6):3729-32.
  35. Gooding IW, D. . Gastrointestinal disease in cystic fibrosis. In: Hodson M GD, Bush A, editor. *Cystic Fibrosis*. 3<sup>a</sup> ed: Hodder Arnold; 2007. p. 209-24.
  36. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004 Dec;3(4):209-22.
  37. Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Mar;81(3):1267-72.
  38. Durie P, Forstner G. The exocrine pancreas In: Yankaskas J, Knowles M, editors. *Cystic Fibrosis in Adults*. 1<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1999. p. 261-87
  39. Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld CM, van Aalderen WM, Stellaard F, Laseur M, et al. Fat malabsorption in cystic fibrosis patients receiving enzyme replacement therapy is due to impaired intestinal uptake of long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 1999 Jan;69(1):127-34.
  40. MacDonald A. Nutritional management of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996 Jan;74(1):81-7.
  41. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. The Consensus Committee. *Am J Clin Nutr*. 1992 Jan;55(1):108-16.
  42. Burdet L, Hugli O, Aubert JD, Schutz Y, Roulet M, Fitting JW. Effect of elective antibiotic therapy on resting energy expenditure and inflammation in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1999 Sep;158(9):711-6.
  43. Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr*. 2002 Feb;140(2):156-64.
-

44. Rosentein B. Cystic Fibrosis. In: Loughlin GM EH, editor. Respiratory disease in children: diagnosis and management. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 263-89.
  45. Creveling S, Light M, Gardner P, Greene L. Cystic fibrosis, nutrition, and the health care team. J Am Diet Assoc. 1997 Oct;97(10 Suppl 2):S186-91.
  46. Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhao H, Scanlin TF, Stallings VA. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. Pediatr Res. 1996 Oct;40(4):578-86.
  47. Kalnins D, Stewart C, Tullis E, Penchars P. Nutrition. In: Yankaskas JR KM, editor. Cystic Fibrosis in Adults. 1ª ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1999. p. 289-307.
  48. Mueller D. Cuidado Nutricional na doença pulmonar. In: Mahan L K SSE, editor. Krause - Alimentos, nutrição e dietoterapia. 9ª ed. São Paulo: Roca; 1998.
  49. Australian Lung Foundation A, Thoracic Society of Australia and New Zealand, (TSANZ) 2006. 2006. . *The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. In: Australian Lung Foundation A, editor. 2006. p. p.66.
  50. Sachs A, Lerario M. Doenças pulmonares. In: Cuppari L, editor. Guia de nutrição clínica no adulto. São Paulo: Manole; 2002. p. 249-62.
  51. Pereira C. Nutrição em doença pulmonar obstrutiva crônica. J Pneumol. 1988;14(1):45-54.
  52. Simon M. Estado nutricional e função pulmonar em pacientes com Fibrose Cística. Dissertação de Mestrado ed. Porto Alegre-RS2006. p. 122.
  53. Jardim JC, SP. Reabilitação pulmonar. In: Tarantino A, editor. Doenças pulmonares. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 627-40.
  54. Johnson M, Chin R, Haponik E. Nutrição, função respiratória e doença. In: Shils ME OJ, Shike M, Ross AC, editor. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9ª ed. São Paulo: Manole; 2002. p. 1579-96.
  55. Moreira J, Waitzberg D. Conseqüências funcionais da desnutrição. In: DL. W, editor. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 399-409.
  56. Rosenfeld MA, Yoshimura K, Trapnell BC, Yoneyama K, Rosenthal ER, Dalemans W, et al. In vivo transfer of the human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene to the airway epithelium. Cell. 1992 Jan 10;68(1):143-55.
  57. Bentur L, Kalnins D, Levison H, Corey M, Durie PR. Dietary intakes of young children with cystic fibrosis: is there a difference? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996 Apr;22(3):254-8.
-

- 
58. Gaskin KJ. The impact of nutrition in cystic fibrosis: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7 Suppl 1:S12-7.
  59. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Sep;35(3):246-59.
  60. Tomezsko JL, Stallings VA, Scanlin TF. Dietary intake of healthy children with cystic fibrosis compared with normal control children. *Pediatrics.* 1992 Oct;90(4):547-53.
  61. Navarro J, Munck A, Varille V. Energy balance and nutritional support in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1995;11:74-5.
  62. Wolfe S, Collins S. Nutritional Aspects. In: Hodson M GD, Bush A, editor. *Cystic Fibrosis.* 3ª ed. London: Hodder Arnold; 2007. p. 421-29.
  63. Walker S, Gozal D. Pulmonary function correlates in the prediction of long-term weight gain in the cystic fibrosis patients with gastrostomy tube feedings. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;27:53-6.
  64. Steinkamp G, von der Hardt H. Improvement of nutritional status and lung function after long-term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1994 Feb;124(2):244-9.
  65. Oliver MR, Heine RG, Ng CH, Volders E, Olinsky A. Factors affecting clinical outcome in gastrostomy-fed children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Apr;37(4):324-9.
  66. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, Kerem E, Blau H, Barak A, et al. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Feb;42(2):222-8.
  67. Dallalana L. Fibrose Cística. In: Tarantino A, editor. *Doenças pulmonares.* 5ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2002. p. 624-40.
  68. Parsons HG, O'Loughlin EV, Forbes D, Cooper D, Gall DG. Supplemental calories improve essential fatty acid deficiency in cystic fibrosis patients. *Pediatr Res.* 1988 Sep;24(3):353-6.
  69. Van Egmondan Egmond AW, Kosorok MR, Koscik R, Laxova A, Farrell PM. Effect of linoleic acid intake on growth of infants with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 1996 May;63(5):746-52.
  70. Madeira I, Aquino L. Problemas de abordagem difícil: “não come” e “não dorme”. *J Pediatr.* 2003;79(Supl. 1):S43-S54.
  71. Homnick DN, Homnick BD, Reeves AJ, Marks JH, Pimentel RS, Bonnema SK. Cyproheptadine is an effective appetite stimulant in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Aug;38(2):129-34.
-

72. Homnick DN, Marks JH, Hare KL, Bonnema SK. Long-term trial of cyproheptadine as an appetite stimulant in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2005 Sep;40(3):251-6.
  73. Couluris M, Mayer JL, Freyer DR, Sandler E, Xu P, Krischer JP. The effect of cyproheptadine hydrochloride (peractin) and megestrol acetate (megace) on weight in children with cancer/treatment-related cachexia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Nov;30(11):791-7.
  74. Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Hanson J, MacDonald RN. A controlled trial of megestrol acetate on appetite, caloric intake, nutritional status, and other symptoms in patients with advanced cancer. *Cancer.* 1990 Sep 15;66(6):1279-82.
  75. Ware M, Rueda S, Singer J, Kilby D. Cannabis use by persons living with HIV/AIDS: patterns and prevalence of use. *J Cannabis Ther.* 2003;3:3-15.
  76. Hardin DS. Growth problems and growth hormone treatment in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 May;15 Suppl 2:731-5.
  77. Orr R, Fiatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: review of efficacy and safety. *Drugs.* 2004;64(7):725-50.
  78. Nasr SZ, Drury D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008 Mar;43(3):209-19.
  79. Elborn JS, Bell SC. Nutrition and survival in cystic fibrosis. *Thorax.* 1996 Oct;51(10):971-2.
  80. Chinuck RS, Fortnum H, Baldwin DR. Appetite stimulants in cystic fibrosis: a systematic review. *J Hum Nutr Diet.* 2007 Dec;20(6):526-37.
  81. Eubanks V, Koppersmith N, Wooldridge N, Clancy JP, Lyrene R, Arani RB, et al. Effects of megestrol acetate on weight gain, body composition, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2002 Apr;140(4):439-44.
  82. Loprinzi C, Ellison N, Schaid DJ, Krook J, Athmann L, Dose A, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82:1127-32.
  83. Kawachak D, Zhao H, Scanlin TF, Tomezsko J, Cnaan A, Stallings V. Longitudinal, prospective analysis of dietary intake in children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1996;129:119-29.
  84. Schmoll E, Wilke H, Thole R, Preusser P, Wildfang I, Schmoll H. Megestrol acetate in cancer cachexia. *Semin Oncol.* 1991;18:32-4.
  85. Greaves MW. Antihistamines in *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy.* W.B SEWb, editor: Saunders Company; 2001.
  86. Korolkovas A. *Análise Farmacêutica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
-

- 
87. Beccari A, Rondinini B. Sperimentazione, su 40 bambini, della ciproeptadina come stimolante dell'appetito. *Minerva Pediatrica*. 1969;345-34.
  88. Bergen SS, Jr. Appetite Stimulating Properties of Cyproheptadine. *Am J Dis Child*. 1964 Sep;108:270-3.
  89. Lavenstein AF, Dacaney EP, Lasagna L, Vanmetre TE. Effect of cyproheptadine on asthmatic children. Study of appetite, weight gain, and linear growth. *JAMA*. 1962 Jun 16;180:912-6.
  90. Sanzgiri RR, Mohamad HA, Raja Z. Appetite stimulation and weight gain with cyproheptadine. A double-blind study in underweight children. *J Postgrad Med*. 1970 Jan;16(1):12-5.
  91. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Effect of cyproheptadine on weight gain in malnourished children: a randomized, controlled trial. *Asian Biomedicine* 2010;4(6):977-82.
  92. Mao X, Liang SB, Hurren R, Gronda M, Chow S, Xu GW, et al. Cyproheptadine displays preclinical activity in myeloma and leukemia. *Blood*. 2008 Aug 1;112(3):760-9.
  93. Halmi KA, Goldberg SC. Cyproheptadine in anorexia nervosa [proceedings]. *Psychopharmacol Bull*. 1978 Apr;14(2):31-3.
  94. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6 Suppl):S73-93.
  95. Balog DL, Epstein ME, Amodio-Groton MI. HIV wasting syndrome: treatment update. *Ann Pharmacother*. 1998 Apr;32(4):446-58.
  96. Aguilera A, Selgas R, Diez JJ, Bajo MA, Codoceo R, Alvarez V. Anorexia in end-stage renal disease: pathophysiology and treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Nov;2(11):1825-38.
  97. Powers PS, Santana C. Available pharmacological treatments for anorexia nervosa. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Nov;5(11):2287-92.
-

---

## **CAPÍTULO II**

# **MATERIAIS E MÉTODOS**

---

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, realizado em dois centros distintos. O estudo foi desenhado para testar a resposta de um grupo de pacientes com FC à ciproptadina (CH) como estimulante do apetite, em relação ao estado nutricional, comparados a um grupo controle que recebeu medicação placebo. Este estudo segue as regulamentações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).<sup>1</sup>

### 2.2 LOCAIS DO ESTUDO

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Fibrose Cística do Hospital São Lucas (HSL), da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), e do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), pertencente ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia. Ambos os serviços, situados na cidade de Porto Alegre, RS, são unidades de referência, especializadas em pneumologia pediátrica com experiência clínica no acompanhamento de crianças com FC.

---



## 2.3 POPULAÇÃO

No período de Maio de 2010 a Fevereiro de 2011, foram incluídas crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de Fibrose Cística (FC), com idades entre 5 e 18 anos que estavam em acompanhamento nos ambulatórios de pneumologia pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS e do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA).

Em cada um dos ambulatórios, os médicos especialistas já haviam previamente estabelecido, para essas crianças, o diagnóstico de FC, baseado em recomendações nacionais e internacionais.<sup>2</sup>

### **2.3.1 Critérios de elegibilidade**

#### 2.3.1.1 Critérios de inclusão para o estudo

- 1) Pacientes com diagnóstico confirmado de FC;
  - 2) Idades entre 5 e 18 anos;
  - 3) Relação peso/idade  $\leq$  Escore Z 1;
  - 4) Termo de consentimento livre e esclarecido assinado.
-

### 2.3.1.2 Critérios de exclusão para o estudo

- 1) Pacientes com intolerância a anti-histamínicos;
- 2) Pacientes que internaram durante a intervenção;
- 2) Pacientes em uso de drogas sedativas ou narcóticas;
- 3) Pacientes que receberam estimulantes do apetite ou corticóides por 30 dias antes do estudo;
- 4) Pacientes com outras doenças que pudessem comprometer os resultados (Intolerância a lactose, Doença Celíaca, Doença de Crohn, etc);
- 5) Pacientes que não realizaram manobras espirométricas aceitáveis e reproduzíveis.

## 2.4 INTERVENÇÃO

### **2.4.1 Randomização e Cegamento**

Pacientes foram randomizados em dois grupos pela farmacêutica responsável da Quinta Essência - Farmácia de Manipulação, através do programa WINPEPI - *Statistical Suite & StatCalc*. Os frascos contendo Ciproeptadina e placebo foram embalados em envelopes opacos e divididos em três blocos de dez. Os envelopes foram entregues ao pesquisador responsável conforme a agenda de pacientes. Cada paciente recebeu um kit

---

contendo dois frascos, com seringas dosadoras acopladas; o frasco inicial contendo 60ml de CH ou placebo para a primeira semana, e o outro contendo 240 ml de CH ou placebo para o restante do tratamento. A aparência e o gosto dos xaropes eram idênticos em ambos os grupos. A concentração variou nos dois frascos entregues aos pacientes do grupo CH. O primeiro frasco continha 2mg em cada 1 ml do xarope, para avaliar possíveis efeitos colaterais indesejáveis, como sedação e sonolência, presentes normalmente até três ou quatro dias após o início do tratamento. Já o segundo frasco continha 4mg/ em cada 1 ml. Assim, ambos os grupos foram orientados a ingerir sempre 1 ml da medicação ou placebo durante as 12 semanas de tratamento.

## 2.5 PROTOCOLO DO ESTUDO

Os indivíduos foram convidados a participar do estudo anteriormente, através de telefonemas que antecederiam as consultas. No dia da consulta, após uma explicação mais detalhada sobre a pesquisa e concordância dos pais ou responsáveis bem como dos pacientes, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido era assinado.

No dia da consulta de rotina dos pacientes, antes de ingerir a medicação e 12 semanas depois, foram realizados os seguintes procedimentos:

- Anamnese clínico nutricional e avaliação antropométrica (Anexo 1).
-

- Avaliação dietética - Questionário de Frequência Alimentar (QFA) (Anexo 2).
- Provas de função pulmonar (fazem parte da rotina dos ambulatórios).

### **2.5.1 Anamnese Clínico Nutricional**

A anamnese clínico-nutricional foi realizada, contendo itens referentes à utilização de enzimas, suplementos vitamínicos, complementos alimentares, uso de gastrostomia e patologias associadas.

### **2.5.2 Avaliação Antropométrica**

#### 2.5.2.1 Peso e Altura

A aferição das medidas antropométricas foi feita de acordo com as recomendações do Sisvan (2004).<sup>3</sup> As medidas de peso e altura foram realizadas em balança antropométrica, da marca Filizola, modelo Personal Digital, com capacidade máxima de 180kg e mínima de 2kg, com graduação a cada 100g, e régua para altura até 192cm, aferida pelo pesquisador.

---

Peso: O paciente era orientado a estar com o mínimo de roupa e manter-se sem se movimentar, de modo que o peso ficasse igualmente distribuído sobre a balança.<sup>4</sup>

Estatura: para a medição da estatura, os indivíduos foram orientados a estarem descalços, com os pés paralelos, os tornozelos juntos, em posição ereta, braços estendidos sobre o corpo, e a cabeça posicionada de forma que a parte inferior da órbita ocular estivesse no mesmo plano do orifício externo da orelha (Plano de Frankfurt).<sup>4</sup> A medida foi feita em centímetros, com o instrumento de aferição apresentando variação da escala em milímetros.

Tanto o peso quanto a estatura foram aferidos em duplicata, admitindo-se um valor máximo de diferença de 1,0 cm entre ambas as medidas de altura e de 200g para peso. Foi adotado o valor médio das duas medidas para o cálculo do IMC, definido como a relação entre o peso em quilogramas e a altura em metros elevada ao quadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

#### 2.5.2.2 Circunferência do Braço (CB)

Para a aferição da circunferência do braço (CB), utilizou-se a fita métrica inelástica marca *Sanny*® (*Sanny*®, SBC, SP, Brasil), com o indivíduo de pé, com os braços estendidos ao longo do tronco e as palmas das mãos viradas para a coxa. A localização do ponto médio do braço foi obtida com o cotovelo flexionado a 90°, medindo-se a distância entre o acrômio e o olecrano. A fita foi posicionada perpendicularmente ao eixo longo do braço no ponto médio (FRISANCHO, 1974).<sup>5</sup>

---

### 2.5.2.3 Dobra Cutânea do Tríceps (PCT)

Para a mensuração da dobra cutânea do tríceps (DCT),<sup>6</sup> utilizou-se o adipômetro *Cescorf*® (*Cescorf*®, Porto Alegre, RS, Brasil), que exerce uma pressão de 10g/mm<sup>2</sup> e tem precisão de 1mm. Com o polegar e o indicador da mão esquerda, eleva-se uma dobra da pele e o tecido adiposo subcutâneo cerca de 1 cm acima do local onde foi medida a dobra cutânea. A leitura do valor das dobras cutâneas foi feita cerca de três segundos após o relaxamento da pressão do aparelho. A DCT é localizada na parte posterior do braço, sobre o músculo e o tríceps.<sup>7</sup>

A classificação do estado nutricional dos participantes foi realizada pelo escore Z de Peso para a Idade (P/I), segundo a distribuição de referência do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC, 2000), disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts/zscore.htm>. Para tal, foi utilizado o software *Epi Info*™ (*Epi Info*™ Versão 3.5, Atlanta, EUA), disponível em: <http://www.cdc.gov/epiinfo/>. Para a avaliação do IMC, os valores obtidos foram comparados com a referência proposta pela OMS, (Quadro 1). O cálculo foi feito através do software *AnthroPlus* da OMS 2007, disponível em <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.

---

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

**Quadro1 – Valores de referência para o cálculo do Índice de Massa Corporal.<sup>8</sup>**

Para avaliar a reserva muscular, utilizou-se a circunferência muscular do braço [(CMB = CB - (DCT x 0,314)] calculada a partir da circunferência braquial (CB) e da dobra cutânea tricipital (DCT). Os valores foram classificados conforme os percentis de Frisancho (1990),<sup>7</sup> como representado no Quadro 2.

Composição Corporal	Percentis		
	Categorização		
Medidas/ Indicadores	<5	5 – 95	>95
CB	Abaixo	Média	Acima
Reserva muscular	<5	5 – 95	>95
CMB	Baixa	Média	Alta
Reserva de gordura	<5	5 – 95	>95
DCT	Baixa	Média	Excesso

**Legenda - CB:** Circunferência braquial; **CMB:** Circunferência Muscular do Braço; **DCT:** Dobra Cutânea do Tríceps. Fonte: Frisancho, 1990.<sup>7</sup>

**Quadro 2 - Critérios de classificação da composição corporal de acordo com as medidas de dobras cutâneas e circunferência do braço.**

### 2.5.3 Avaliação Dietética

A ingestão energética dos indivíduos foi avaliada por meio da aplicação do questionário de frequência do consumo alimentar (QFA) validado anteriormente.<sup>9</sup> Esse questionário é utilizado para a avaliação qualitativa e quantitativa de dietas, onde se identifica a frequência de citação dos diversos alimentos, que consiste na obtenção (expressa em porcentagem) da frequência em que os alimentos são citados, considerando-se o número de vezes em que o alimento aparece na dieta. As análises permitiram identificar a frequência do consumo de alimentos pelos participantes do estudo e, conseqüentemente, o valor calórico ingerido pelos mesmos, calculado através do Software *Diet Win*® (*Diet Win*®, Porto Alegre, RS, Brasil).<sup>10</sup>

O referido método consiste em interrogar os participantes da pesquisa, preferencialmente auxiliados por seus pais, com vista a obter os relatos de frequência usual de consumo de cada alimento ou grupo de alimentos contidos em uma lista, por um período específico de tempo. A vantagem de sua utilização é o fato de ser planejado para estimar o consumo usual de alimentos, além de ser um método objetivo e operacionalizado envolvendo baixo custo.<sup>11</sup>

Utilizou-se como referência um questionário previamente validado para analisar o consumo alimentar.<sup>9</sup> Considerou-se como consumo habitual ou diário, a ingestão igual ou superior a 4 vezes por semana. Para os alimentos que não constassem no banco de dados do *software*, as informações quanto aos nutrientes foram retiradas da Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras.<sup>12</sup>

---



### 2.5.4 Avaliação da função pulmonar

Os procedimentos técnicos e os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade para a realização dos exames de função pulmonar seguiram as normativas internacionais da *American Thoracic Society – ATS* e *European Respiratory Society –ERS*.<sup>13</sup> Foram realizadas curvas fluxo-volume através de um espirômetro *Koko* (Ferraris, USA). O parâmetro utilizado para avaliação da função pulmonar foi o volume expiratório forçado no primeiro segundo da capacidade vital forçada (VEF<sub>1</sub>). Os dados estão representados em percentual do previsto a partir dos valores de referência de Eigan *et. al*<sup>14</sup> e Pereira.<sup>15</sup> As espirometrias foram realizadas sempre pelos mesmos avaliadores, e sua qualidade foi avaliada pelo médico assistente mediante a análise das curvas.

### 2.5.5 Variáveis em estudo

Variáveis	Tipo de Variável	Definição
Sexo	Categórica dicotômica	Masculino Feminino
Idade	Numérica discreta	Expressa em anos
Peso	Numérica contínua	Expressa em kg
Altura	Numérica contínua	Expressa em cm
IMC	Numérica contínua	Expressa em kg/m <sup>2</sup>
IMC para a Idade	Numérica contínua	Expressa em escore Z
CB	Numérica contínua	Expressa em cm
PCT	Numérica contínua	Expressa em milímetros
VEF <sub>1</sub>	Numérica contínua	Expressa em percentual
QAF	Numérica contínua	Expressa em calorias
Uso de suplementação	Categórica dicotômica	Sim Não
Efeitos colaterais	Categórica dicotômica	Sim Não

**Quadro 3 – Variáveis em estudo.**

## 2.6 CÁLCULO AMOSTRAL

O tamanho amostral de 12 pacientes para cada grupo será suficiente para detectar uma diferença de 0,50 escore Z do peso para a idade (P/I), assumindo um desvio padrão de 0,07 escore Z no grupo placebo e 0,57 no grupo Ciproeptadina, com um poder de 80% e um nível de significância de 5%. (Cálculo baseado na diferença encontrada entre os grupos em um estudo realizado por Homnick *et. al.*.<sup>16</sup> Esse número foi acrescido para 14 em cada grupo (total de 28 pacientes), para as possíveis desistências do tratamento.

## 2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise e o processamento dos dados foram realizados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 14.0 (SPSS Inc, Chicago, EUA).

A avaliação da distribuição das variáveis simétricas foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Todas as variáveis apresentaram distribuição simétrica. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão, enquanto as categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa.

A comparação dos desfechos do estudo entre os dois grupos foi realizada por meio *t de Student* foi utilizado para as variáveis contínuas e o Qui-quadrado de *Pearson* para as variáveis categóricas.

---

O tamanho do efeito foi calculado por meio da variação obtida antes e após a intervenção. Para o seu cálculo, foi utilizada a ferramenta *Effect Size Calculator*, do *Curriculum, Evaluation and Management Centre*, da Universidade de Durham (Inglaterra). A interpretação clássica dos valores de TE é: 0,2 = TE pequeno; 0,5 = TE médio; 0,8 = TE grande.<sup>17</sup>

A significância estatística foi considerada se  $p < 0,05$ . Os dados foram analisados usando *intent-to-treat* (ITT), pois esta análise inclui todos os pacientes alocados para o estudo, independente da adesão ao tratamento, bem como o tratamento recebido ou suspensão deste tratamento, por quebra de protocolo ou algum outro motivo.<sup>18</sup>

## 2.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

As considerações éticas do presente estudo seguem as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/6).

O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Lucas da PUCRS (Registro 10/04985) em 16/04/2010 e da Irmandade Santa Casa de Misericórdia (ISCMA) em (Protocolo 3349/10 e Parecer 311/010) (Anexo III). Os responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e as crianças manifestaram verbalmente sua adesão à pesquisa (Anexo IV).

---

**2.9 REFERÊNCIAS**

1. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 340:c332.
  2. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):589-95.
  3. SISVAN. Orientações básicas para coleta, processamento, a análise de dados e a informação em serviços de saúde. In: Ministério da Saúde C, editor. 1ª ed. Brasília - DF: Série A. Normas e Manuais Técnicos; 2004. p. 120.
  4. Jelliffe DB. Evaluación del estado de nutrición de la comunidad. . Geneva: Organización Mundial da Saúde; 1968. p. 291.
  5. Frisancho AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am J Clin Nutr*. 1974 Oct;27(10):1052-8.
  6. Araújo C. Avaliação nutricional de crianças e referências antropométricas. In: Atheneu F, editor. *Epidemiologia Nutricional*. Rio de Janeiro 2008. p. 49-77.
  7. Frisancho A. Anthropometric Standards for the assesement of growth and nutritional status. Press AAUoM, editor 1990.
  8. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr*. 2007 Jan;137(1):144-8.
  9. Furlan-Viebig R, Pastor-Valero M. Development of a food frequency questionnaire to study diet and non-communicable diseases in adult population. *Rev Saude Publica*. 2004;38(4):581-4.
  10. Slater B, Philippi ST, Fisberg RM, Latorre MR. Validation of a semi-quantitative adolescent food frequency questionnaire applied at a public school in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 2003 May;57(5):629-35.
  11. Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. *J Nutr*. 1994 Nov;124(11 Suppl):2245S-317S.
  12. Pinheiro A, Lacerda E, Benzecry E, GOMes M, Costa V. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras. 5ª ed. Atheneu, editor. São Paulo 2004.
  13. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005 Jul;26(1):153-61.
-

14. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):619-23.
  15. Pereira CA. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *Jornal de Pneumologia*. 1996;22(3):130-6.
  16. Homnick DN, Homnick BD, Reeves AJ, Marks JH, Pimentel RS, Bonnema SK. Cyproheptadine is an effective appetite stimulant in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Aug;38(2):129-34.
  17. Middel B, Stewart R, Bouma J, van Sonderen E, van den Heuvel WJ. How to validate clinically important change in health-related functional status. Is the magnitude of the effect size consistently related to magnitude of change as indicated by a global question rating? *J Eval Clin Pract*. 2001 Nov;7(4):399-410.
  18. Soares I, Carneiro AV. Intention-to-treat analysis in clinical trials: principles and practical importance. *Rev Port Cardiol*. 2002 Oct;21(10):1191-8.
-

---

**CAPÍTULO III**  
**ARTIGO ORIGINAL**

---

### 3 ARTIGO ORIGINAL

#### INTRODUÇÃO

Os pacientes com Fibrose Cística (FC) podem apresentar um estado nutricional deficiente devido a má digestão ou absorção provenientes da insuficiência pancreática, infecções respiratórias frequentes e antibioticoterapia.<sup>1</sup> A perda de peso e a desnutrição contribuem diretamente para o declínio da função pulmonar, levando à baixa qualidade de vida e o aumento da morbidade e mortalidade da doença.<sup>2,3</sup>

O principal objetivo do tratamento nutricional dos pacientes com FC é atingir um adequado desenvolvimento e estado nutricional.<sup>3</sup> Métodos para aumentar o peso em pacientes com FC incluem alimentação suplementar por via oral ou por sonda enteral (gastrostomia, nasogástrica, e jejunostomia). Estes métodos são invasivos, caros e interferem na auto-estima e imagem corporal dos pacientes.<sup>4,5</sup>

Estimulantes do apetite podem ser utilizados com o objetivo de recuperar o apetite e melhorar o estado nutricional destes pacientes. Estudos utilizando ciproheptadina (CH), já foram publicados na estimulação do apetite em pacientes com desnutrição, anorexia nervosa, insuficiência renal, câncer e AIDS.<sup>6-10</sup>

A CH é um anti-histamínico de primeira geração, antagonista da histamina e da serotonina e tem como efeito secundário propriedades estimulantes do apetite. Estudos realizados com a ciproheptadina em pacientes com fibrose cística ainda são escassos.<sup>5,11</sup>

---

---

O presente estudo objetiva determinar se a administração de CH é capaz de induzir o ganho de peso e melhorar o consumo alimentar em pacientes com FC.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, realizado em dois centros distintos, seguindo as regulamentações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT).<sup>12</sup>

O estudo foi realizado nos ambulatórios de FC do Hospital São Lucas (HSL) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e do Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), pertencente ao Complexo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia, entre Maio de 2010 e Fevereiro de 2011.

Foram incluídas crianças e adolescentes com diagnóstico prévio de FC baseados em recomendações internacionais<sup>13</sup> com idades entre 5 a 18 anos, relação Peso/Idade menor do que  $\leq$  Escore Z 1, com o termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos responsáveis. Não foram incluídos no estudo, pacientes que internaram durante o período da intervenção, com intolerância a anti-histamínicos, em uso de drogas sedativas ou narcóticas, que receberam estimulantes do apetite ou corticóides por trinta dias antes do estudo, que apresentassem outras comorbidades que pudessem comprometer os resultados e que não realizassem manobras espirométricas aceitáveis e reproduzíveis.

Pacientes foram randomizados em dois grupos através do software PEPI - Statistical Suite & StatCalc. Os frascos contendo Ciproptadina e placebo foram

---



---

embalados em envelopes opacos e divididos em blocos. Os envelopes foram entregues ao pesquisador responsável conforme a agenda de pacientes. Cada paciente recebeu um kit contendo dois frascos, com seringas dosadoras acopladas. O frasco inicial contendo 60ml de CH ou placebo para a primeira semana e o outro contendo 240 ml de CH ou placebo, para o restante do tratamento. A aparência e o gosto dos xaropes eram idênticos em ambos os grupos. A concentração variou nos dois frascos entregues aos pacientes do grupo CH. O primeiro frasco, continha 2mg em cada 1 ml do xarope para avaliar possíveis efeitos colaterais indesejáveis como sedação e sonolência, presentes normalmente até três ou quatro dias após o início do tratamento. Já o segundo frasco, continha 4mg/ em cada 1 ml. Assim, ambos os grupos foram orientados a ingerir sempre 1 ml da medicação ou placebo durante as 12 semanas de tratamento.

No dia da consulta de rotina dos pacientes (antes de ingerir a medicação e 12 semanas depois) foram realizados os seguintes procedimentos: anamnese clínico nutricional, avaliação antropométrica, avaliação dietética e avaliação da função pulmonar.

A anamnese clínico nutricional foi realizada, contendo itens referentes à utilização de enzimas, suplementos vitamínicos, complementos alimentares, uso de gastrostomia e patologias associadas.

A aferição das medidas antropométricas foi feita de acordo com as recomendações do Sisvan, 2004).<sup>14</sup> As medidas de peso e altura foram realizadas em balança antropométrica, da marca Filizola, modelo Personal Digital, com capacidade máxima de 180kg e mínima de 2kg, com graduação a cada 100g, e régua para altura até

---

192cm, aferida sempre em duplicata pelo pesquisador. O paciente era orientado a estar com o mínimo de roupa e manter-se sem se movimentar, de modo que o peso ficasse igualmente distribuído sobre a balança. Os mesmos estavam descalços, com os pés paralelos, os tornozelos juntos, em posição ereta, braços estendidos sobre o corpo, e a cabeça posicionada de forma que a parte inferior da órbita ocular estivesse no mesmo plano do orifício externo da orelha (Plano de Frankfurt).<sup>15</sup> A circunferência braquial foi aferida com o indivíduo de pé, com os braços estendidos ao longo do tronco e as palmas das mãos viradas para a coxa. A localização do ponto médio do braço foi obtida com o cotovelo flexionado a 90°, medindo-se à distância entre o acrômio e o olécrano. A fita foi posicionada perpendicularmente ao eixo longo do braço no ponto médio. Para a mensuração da Dobra Cutânea do Tríceps, utilizou-se o polegar e o indicador da mão esquerda, elevando-se uma dobra da pele e o tecido adiposo subcutâneo cerca de 1 cm acima do local onde foi medida a dobra cutânea. A leitura do valor das dobras cutâneas foi feita cerca de três segundos após o relaxamento da pressão do adipômetro.<sup>16</sup> A classificação do estado nutricional dos participantes foi realizada pelo escore Z de Peso para a Idade (P/I), segundo a distribuição de referência do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC, 2000), calculado através do *software Epi Info*<sup>TM</sup>. Para a avaliação do IMC, os valores obtidos foram comparados com a referência proposta pela OMS.<sup>17</sup> O cálculo foi feito através do *software AnthroPlus* disponível em <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.

Para avaliar a reserva muscular, utilizou-se a circunferência muscular do braço [(CMB = CB – (DCT x 0,314)] calculada a partir da circunferência braquial (CB) e da

dobra cutânea triциptal (DCT). Os valores foram classificados conforme os percentis de Frisancho (1990).<sup>16</sup>

A ingestão energética dos indivíduos foi avaliada por meio da aplicação do questionário de frequência do consumo alimentar validado anteriormente.<sup>18</sup>

A avaliação da função pulmonar foi realizada através das curvas fluxo-volume utilizando o espirômetro *Koko* (Ferraris, USA). A variável utilizada para avaliação da função pulmonar foi o volume expiratório forçado no primeiro minuto da capacidade vital forçada (VEF<sub>1</sub>). Os dados estão representados em percentual do previsto a partir dos valores de referência de Pereira e Eigen.<sup>19, 20</sup>

A análise e o processamento dos dados foram realizados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 14.0 (SPSS Inc., Chicago, EUA).

A avaliação da distribuição das variáveis simétricas foi realizada por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Todas as variáveis apresentaram distribuição simétrica. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão, enquanto as categóricas foram expressas como frequência absoluta e relativa.

A comparação dos desfechos do estudo entre os dois grupos foi realizada por meio *t de Student* foi utilizado para as variáveis contínuas e o Qui-quadrado de *Pearson* para as variáveis categóricas.

O tamanho do efeito foi calculado por meio da variação obtida antes e após a intervenção. Para o seu cálculo, foi utilizada a ferramenta *Effect Size Calculator, do Curriculum, Evaluation and Management Centre*, da Universidade de Durham

---

(Inglaterra). A interpretação clássica dos valores de TE é: 0,2 = TE pequeno; 0,5 = TE médio; 0,8 = TE grande.<sup>21</sup>

Todos os pacientes tiveram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos responsáveis. Este ensaio clínico contou com a aprovação do Comitê de Ética das duas *instituições em questão e está registrado na Australian New Zealand Clinical Trials Registry* através do número: ACTRN12611000127909.

## **RESULTADOS**

Vinte e um pacientes completaram o estudo (8 pacientes do grupo CH e 13 pacientes do grupo placebo), de um total de 23 pacientes elegíveis e convidados a participar. Os grupos placebo e de intervenção (CH) se mostraram homogêneos quanto às características gerais dos indivíduos, incluindo o peso inicial, a altura, IMC, peso para a idade (P/I), circunferência muscular do braço (CMB), relação do IMC para a idade (expresso em escore Z) e o percentual do previsto para Fluxo Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) (tabela 3). A idade média do grupo CH foi de 12 anos  $9 \pm 3$  anos e a do grupo placebo foi de anos  $12 \pm 2$  anos.

---

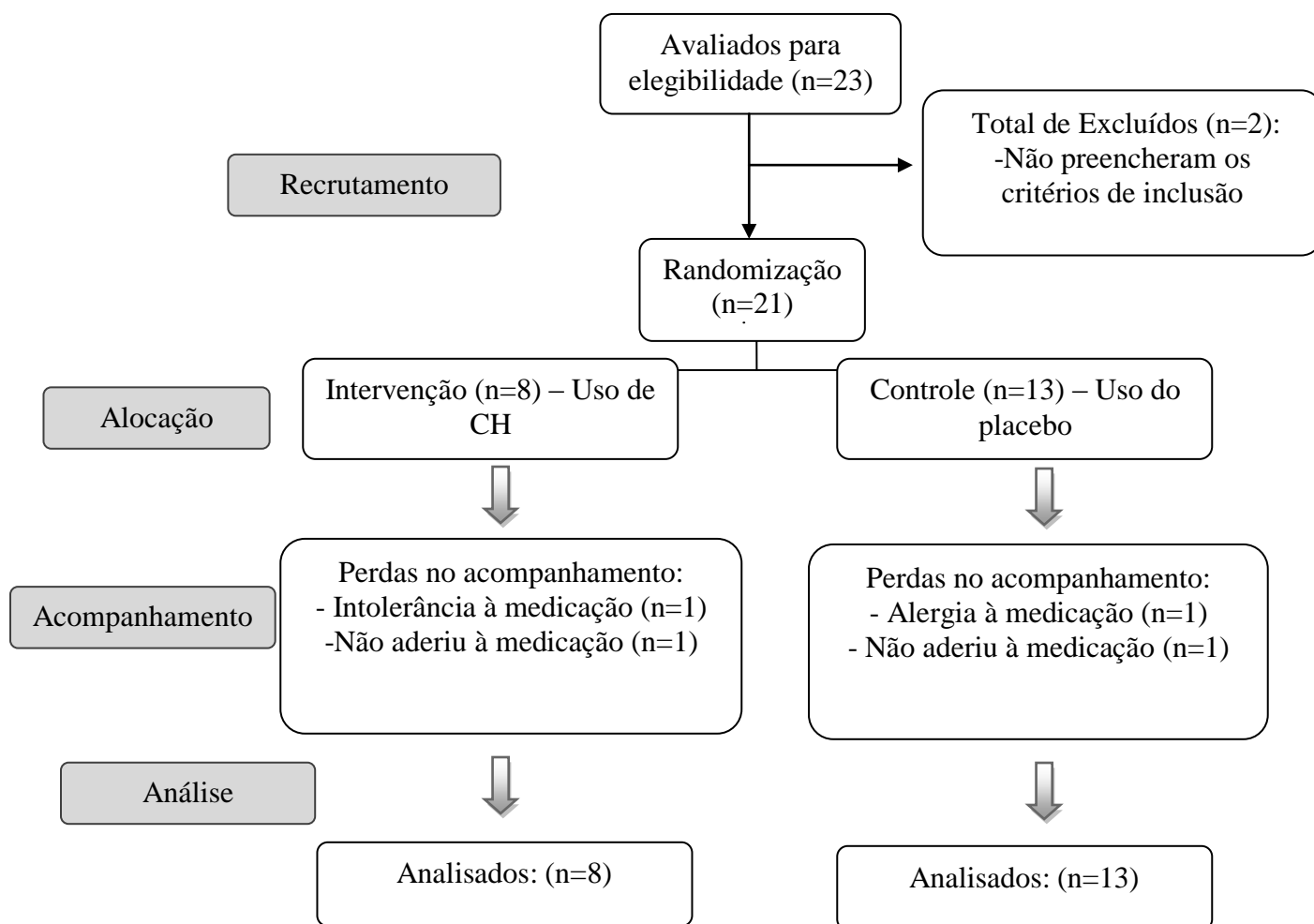


Figura 1- Fluxograma da randomização

Tabela 1 - Características basais dos pacientes.

Características	Grupos		P
	Placebo	CH	
	n= 13	n= 8	
Sexo (masculino %)	7 (58%)	5 (42%)	1,000
Idade (anos)	12±2	9±3	0,061
Peso (kg)	41,66±8,98	32,08±12,11	0,069
Peso /Idade (escore Z)	-0,37±0,76	-0,53±0,87	0,651
Altura (cm)	136,19±17,98	150,81±10,87	0,053
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	16,70±1,85	18,11±1,96	0,112
CMB (cm)	19,18±2,46	21,07±2,27	0,096
IMC/Idade(Escore Z)	-0,19±0,69	-0,28±0,83	0,809
VEF <sub>1</sub> (% predito)	97,27±22,27	90,87±30,18	0,591
QFA (Kcal)	3132,37±912,11	4093,51±1392,53	0,100

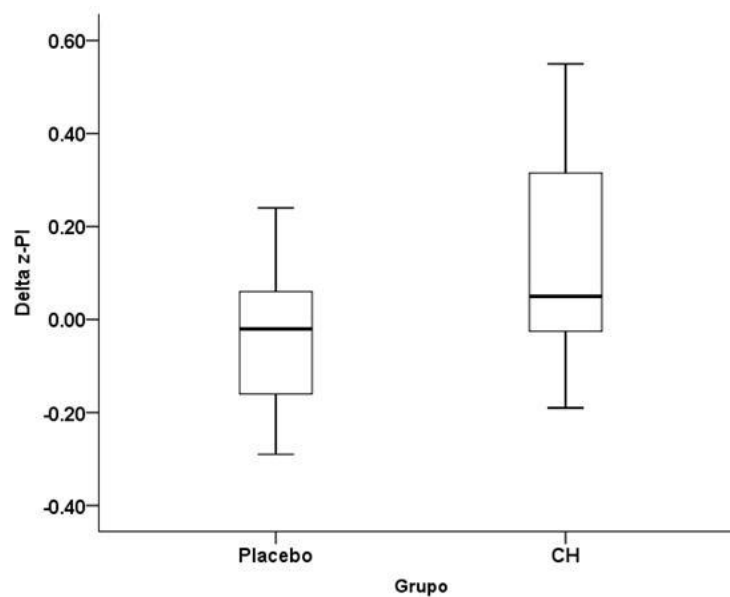
\*IMC- Índice de Massa Corporal, CMB - Circunferência Muscular do Braço, VEF<sub>1</sub>. Valor Expiratório Forçado no primeiro segundo, QFA- Questionário de Frequência Alimentar.

Tabela 2 - Variação dos grupos antes e após a utilização de CH.

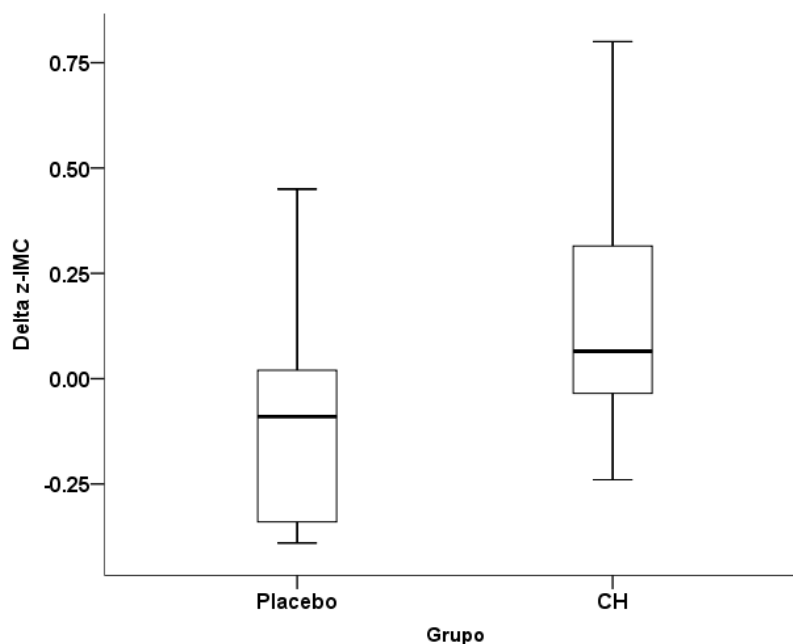
Características	Grupos		P
	Placebo	CH	
	n=13	n=8	
Peso (kg)	0,74±0,85	1,72±1,51	0,072
Peso/Idade (Escore Z)	0,04±0,16	0,13±0,24	0,074
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,02±0,49	0,49±0,67	0,048
CMB (cm)	-1,06±5,03	-2,12±8,15	0,715
IMC/Idade (Escore Z)	-0,10±0,25	0,16±0,33	0,062
VEF <sub>1</sub> (% predito)	-11,80±32,57	-3,65±16,22	0,523
QFA (kcal)	3132,37±912,11	4093,51±1392,53	0,546

\*IMC- Índice de Massa Corporal, CMB - Circunferência Muscular do Braço, VEF<sub>1</sub>. Valor Expiratório Forçado no primeiro segundo, QFA- Questionário de Frequência Alimentar.

A tabela 2, demonstra a variação dos parâmetros avaliados antes e após o tratamento. O ganho de peso médio foi de 1,72 kg no grupo CH e 0,74 kg no grupo placebo,  $p= 0,072$ . O P/I apresentou uma média de 0,13 no grupo CH e 0,04 no grupo placebo,  $p= 0,074$  (Conforme figura 2). A mudança no Índice de Massa Corporal para a idade (IMC/I) (em escore Z) foi de 0,16 no grupo CH e -0,10 no grupo placebo,  $p= 0,062$  (Conforme figura 3). O IMC variou para 0,49 kg/m<sup>2</sup> e -0,02 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente, no grupo intervenção e placebo,  $p= 0,048$ .



**Figura 2 – Variação do P/I antes e após a utilização de CH.**



**Figura 3 – Variação do IMC/I (Escore Z) antes e após a utilização de CH.**

Quanto à avaliação nutricional, utilizando-se como critério a CMB, o percentual de desnutrição detectado no total de pacientes foi de 23,8%, quando comparada à avaliação através do IMC/I que não demonstrou nenhum paciente com baixo peso ao final do estudo, pois os dois pacientes que iniciaram o estudo com o diagnóstico de desnutrição, atingiram a eutrofia após a intervenção.

No grupo placebo, 54% dos pacientes utilizaram suplemento alimentar durante o estudo. Em contrapartida, 46% dos pacientes do grupo CH utilizaram algum tipo de suplemento alimentar. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Em relação aos efeitos colaterais, 19% do total de pacientes relataram fadiga e sonolência nos primeiros dias de tratamento. Um paciente apresentou intolerância e



outro apresentou alergia, acarretando na interrupção do uso em ambos os casos. Outros dois pacientes não aderiram ao tratamento.

O Tamanho do Efeito (TE) estimado para P/I e IMC/I foi de, respectivamente, TE= 0,847 e 0,887. Alterações na função pulmonar, altura e ingesta calórica não foram estatisticamente diferentes

## **DISCUSSÃO**

A administração de ciproeptadina sugeriu uma tendência de ganho de peso muito próxima da significância estatística em pacientes com FC, após 12 semanas de tratamento, comparado com o grupo placebo. As propriedades da CH como estimulante do apetite são bem documentadas na literatura, porém ensaios clínicos que apresentem a sua utilização em pacientes com FC ainda são escassos.

Homnick *et. al.* realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com CH versus placebo durante 12 semanas com 16 pacientes com FC e encontraram achados semelhantes aos nossos. Os pacientes apresentaram aumento significativo de peso e IMC, mesmo com o pequeno número de indivíduos.<sup>5</sup>

Já em estudo *cross over* realizado pelo mesmo autor no ano subsequente,<sup>11</sup> 16 pacientes com FC iniciaram e 12 concluíram em 9 meses a experimentação. Os grupos foram divididos em CH1 (pacientes que já haviam tomado, nos meses anteriores, a dosagem de 4mg/dia) e CH2 (pacientes que faziam uso do placebo e agora iniciariam com 2mg de CH na primeira semana, devido aos efeitos colaterais, e 4 mg no restante do

---

tratamento). Os resultados foram mais expressivos nas crianças do grupo CH2, as quais apresentaram uma variação positiva no peso, IMC e percentual de gordura corporal, quando comparados ao grupo CH1. O grupo CH1 apresentou um aumento global nos escores Z desde o início da primeira intervenção até o final de 12 meses.<sup>5</sup>

Nosso estudo concordou com os achados anteriores e esses resultados sugerem que o uso da CH pode ser uma alternativa de tratamento não invasivo em pacientes que precisam obter ganho ponderal, a fim de impedir a instalação de um quadro de desnutrição. Essa indicação de tratamento beneficiaria particularmente pacientes que recebem a indicação gastrostomia ou que apresentam uma piora clínica-funcional progressiva.

Foi encontrada em nosso estudo, uma diferença de ganho de peso bruto de 0,98 kg entre o grupo CH e o grupo placebo após as doze semanas de tratamento. Outros ensaios clínicos utilizando a CH também encontraram incremento ponderal relevante quando comparados ao grupo placebo. Rerksuppaphol *et. al.*, utilizando a ciproeptadina em pacientes desnutridos, encontrou um ganho ponderal significativamente maior sobre a linha de base em relação ao grupo controle em um período de oito semanas, tendo a maior diferença encontrada depois de quatro semanas (0,90 kg).<sup>22</sup> Mahachoklertwattana *et. al.*<sup>23</sup> randomizou 21 pacientes e relatou um ganho de peso absoluto de 0,66 kg no grupo CH em um período de quatro semanas em pacientes com baixo peso.

Em nosso estudo, foi encontrada uma prevalência maior de desnutrição por meio da CMB comparada ao IMC/I, o que segue os achados da literatura. Chaves et al,

---

encontrou 52% de pacientes desnutridos através da CMB como critério, que apresentou, por meio do IMC/I, 31% de participantes desnutridos e 14% com risco nutricional.<sup>24</sup>

Não foi detectada alteração significativa nos parâmetros de função pulmonar, o que talvez esteja relacionado ao pequeno período de duração do estudo e ao curto espaço de tempo para ocorrer alguma mudança expressiva nos parâmetros espirométricos. Existe um consenso, na literatura científica, de que a melhora na função pulmonar está diretamente ligada ao adequado estado nutricional. Estudos que avaliaram relação entre o VEF<sub>1</sub> (escore Z) e o IMC/I encontraram uma associação positiva entre esses índices, todavia esses trabalhos foram realizados em um maior período de tempo em comparação ao nosso.<sup>25-27</sup>

Hart *et. al*, também encontrou uma correlação entre a força do diafragma e o estado nutricional.<sup>28</sup> Estudos apontam que a desnutrição ocasiona a perda de massa magra, diminuindo a força de contração do diafragma, da resistência e da força dos músculos respiratórios. Em contrapartida, o aumento do trabalho respiratório gera uma maior demanda energética, fator que colabora com o declínio da função pulmonar.<sup>27, 29</sup>

Não foram relatadas diferenças entre os grupos em relação ao consumo de suplementos alimentares. Esses achados concordam com os resultados de Poustie *et. al.* (2006),<sup>30</sup> que realizou um estudo multicêntrico, randomizado controlado, no qual foi investigado se os suplementos energéticos-proteicos, combinados com orientação e acompanhamento dietético, melhorariam ou preveniriam a deterioração do IMC das crianças com FC, em comparação com apenas a orientação dietética. Os resultados

---

---

mostram que o estado nutricional dos dois grupos foi similar, recebendo ou não suplementos.

Em relação aos efeitos colaterais, nosso estudo concorda com os achados da literatura na maioria dos estudos que utilizam a CH, não apresentando nenhum efeito colateral maior, relatando apenas sonolência transitória nos primeiros dias de tratamento.<sup>5, 11, 22</sup>

O Questionário de Frequência Alimentar (QFA) possui algumas limitações metodológicas, visto que o consumo alimentar é uma tarefa complexa de ser avaliada. Diversas características clínicas e psicossociais podem interferir no relato do verdadeiro consumo energético, e todos os métodos de avaliação do consumo possuem erros inerentes, os quais são suscetíveis, portanto, à sub ou superestimação.<sup>31</sup>

Outra limitação do estudo foi o reduzido tamanho amostral. Todavia, com esse número de pacientes, foi possível demonstrar uma tendência clinicamente relevante no ganho ponderal (1,72 kg) nos pacientes que receberam CH com significância estatística limítrofe ( $p=0.06$ ).

O uso de CH nos pacientes com FC avaliados foi bem tolerada e mostrou uma tendência a um aumento ponderal em 12 semanas de tratamento. Apesar do limitado número de pacientes, os resultados mostraram um tamanho de efeito clinicamente relevante. Esses achados sugerem que a CH pode ser uma alternativa no tratamento em pacientes que necessitam estabelecer o adequado estado nutricional em um curto período de tempo.

---

**REFERÊNCIAS**

1. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Sep;35(3):246-59.
  2. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002 Jun;1(2):51-75.
  3. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadosky KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009 Dec;155(6 Suppl):S73-93.
  4. Efrati O, Mei-Zahav M, Rivlin J, Kerem E, Blau H, Barak A, et al. Long term nutritional rehabilitation by gastrostomy in Israeli patients with cystic fibrosis: clinical outcome in advanced pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Feb;42(2):222-8.
  5. Homnick DN, Homnick BD, Reeves AJ, Marks JH, Pimentel RS, Bonnema SK. Cyproheptadine is an effective appetite stimulant in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Aug;38(2):129-34.
  6. Mao X, Liang SB, Hurren R, Gronda M, Chow S, Xu GW, et al. Cyproheptadine displays preclinical activity in myeloma and leukemia. *Blood.* 2008 Aug 1;112(3):760-9.
  7. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Effect of cyproheptadine on weight gain in malnourished children: a randomized, controlled trial. *Asian Biomedicine* 2010;4(6):977-82.
  8. Balog DL, Epstein ME, Amodio-Groton MI. HIV wasting syndrome: treatment update. *Ann Pharmacother.* 1998 Apr;32(4):446-58.
  9. Aguilera A, Selgas R, Diez JJ, Bajo MA, Codoceo R, Alvarez V. Anorexia in end-stage renal disease: pathophysiology and treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2001 Nov;2(11):1825-38.
  10. Powers PS, Santana C. Available pharmacological treatments for anorexia nervosa. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Nov;5(11):2287-92.
  11. Homnick DN, Marks JH, Hare KL, Bonnema SK. Long-term trial of cyproheptadine as an appetite stimulant in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2005 Sep;40(3):251-6.
  12. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 340:c332.
  13. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* 1998 Apr;132(4):589-95.
-

14. SISVAN VAeN-. Orientações básicas para coleta, processamento, a análise de dados e a informação em serviços de saúde. In: Ministério da Saúde C, editor. 1<sup>a</sup> ed. Brasília - DF: Série A. Normas e Manuais Técnicos; 2004. p. 120.
  15. Jelliffe DB. Evaluación del estado de nutrición de la comunidad. Geneva: Organización Mundial da Saúde; 1968. p. 291.
  16. Frisancho A. Anthropometric Standards for the assesment of growth and nutricional status. Press AAUoM, editor1990.
  17. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr.* 2007 Jan;137(1):144-8.
  18. Furlan-Viebig R, Pastor-Valero M. Development of a food frequency questionnaire to study diet and non-communicable diseases in adult population. *Rev Saude Publica.* 2004;38(4):581-4.
  19. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(3 Pt 1):619-23.
  20. Pereira CA. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. *Jornal de Pneumologia.* 1996;22(3):130-6.
  21. Middel B, Stewart R, Bouma J, van Sonderen E, van den Heuvel WJ. How to validate clinically important change in health-related functional status. Is the magnitude of the effect size consistently related to magnitude of change as indicated by a global question rating? *J Eval Clin Pract.* 2001 Nov;7(4):399-410.
  22. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Effect of cyproheptadine on weight gain in malnourished children: a randomized, controlled trial. *Asian Biomedicine.* 2010 Dez;4(6):977-82.
  23. Mahachoklertwattana P, Wanasuwankul S, Poomthavorn P, Choubtum L, Sriphraprang A. Short-term cyproheptadine therapy in underweight children: effects on growth and serum insulin-like growth factor-I. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 May;22(5):425-32.
  24. Chaves C, BrittoII J, Oliveira C, Gomes M, Cunha A. Associação entre medidas do estado nutricional e a função pulmonar de crianças e adolescentes com Fibrose Cística. *J Bras Pneumol* 2009;35(5):409-14.
  25. Pedreira CC, Robert RG, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2005 Mar;39(3):276-80.
  26. Stark LJ, Opiari-Arrigan L, Quittner AL, Bean J, Powers SW. The effects of an intensive behavior and nutrition intervention compared to standard of care on weight outcomes in CF. *Pediatr Pulmonol.* 2011 Jan;46(1):31-5.
-

- 
27. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003 Jun;142(6):624-30.
  28. Hart N, Tounian P, Clément A, Boulé M, Polkey M, Lofaso F, et al. Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1201-6.
  29. Martínez-Costa C, Escribano A, Gómez F, García-Maset L, Luján J, Martínez-Rodríguez L. Intervención nutricional de los niños na fibrosis quística. Relación con la función pulmonar. *Nutr Hosp*. 2005;3:182-8.
  30. Poustie VJ, Russell JE, Watling RM, Ashby D, Smyth RL. Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2006 Mar 18;332(7542):632-6.
  31. Scagliusi F, Lancha Júnior A. Subnotificação da ingestão energética na avaliação do consumo alimentar. *Rev Nutr Campinas*. 2003 out./dez.;16(4):471-81.
-

---

**CAPÍTULO III**  
**CONCLUSÕES**

---



## CONCLUSÕES

O uso de CH nos pacientes com FC avaliados foi bem tolerada e mostrou uma tendência a um aumento ponderal em 12 semanas de tratamento. Apesar do limitado número de pacientes, os resultados mostraram um tamanho de efeito clinicamente relevante. Esses achados sugerem que a CH pode ser uma alternativa no tratamento em pacientes que necessitam estabelecer o adequado estado nutricional em um curto período de tempo.

Vários fatores podem levar à falta de apetite e à baixa ingesta alimentar em pacientes com FC, como tosse, dispnéia, antibioticoterapia e exacerbações recorrentes. Tendo em vista os encargos e as exigências sobre a ingesta alimentar do paciente fibrocístico, que visam alcançar o crescimento e o desenvolvimento normais, os estimulantes do apetite podem ser utilizados antes de recorrer a técnicas invasivas para o tratamento de pacientes em risco nutricional. No entanto, o uso de estimulantes de apetite e seus benefícios na FC têm sido baseados em relatos de casos e estudos de pequeno porte.

Devido à escassez de estudos do uso de CH em pacientes com FC, torna-se necessária uma maior investigação nesta área, visto que esse tratamento tem demonstrado o efeito de melhorar o estado nutricional e que essa é uma opção não invasiva, bem tolerada pelos pacientes, cujo acesso é fácil, além de ser de baixo custo, ideal para países em desenvolvimento.

---

---

# **CAPÍTULO III**

## **ANEXOS**

---

### Anexo I- Anamnese clínico-nutricional e avaliação antropométrica



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

Projeto: A avaliação da eficácia da cipropeptadina como estimulante do apetite em pacientes com fibrose cística.

#### Dados de identificação:

Nome do paciente: \_\_\_\_\_  
 Número do protocolo: \_\_\_\_\_  
 Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Sexo: ( ) M ( ) F  
 Nome do pai: \_\_\_\_\_  
 Nome da mãe: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade da mãe: \_\_\_\_\_

#### Dados clínicos:

Tolerou bem a utilização do medicamento? ( )S ( )N  
 Apresentou tonturas ou sonolência? ( )S ( )N  
 Suplementação enzimática: \_\_\_\_\_  
 Suplementação vitamínica: \_\_\_\_\_  
 Faz uso de complemento alimentar? ( )S ( )N.  
 Qual? \_\_\_\_\_  
 Em que quantidade?  
 \_\_\_\_\_  
 Faz uso de gastrostomia? ( )S ( )N  
 Colonização bacteriana: \_\_\_\_\_  
 VEF<sub>1</sub>: \_\_\_\_\_  
 Comorbidades: \_\_\_\_\_

#### Dados Antropométricos:


Peso (kg)	
Altura (m)	
CMB (cm)	
PCT (mm)	







## Anexo III- Aprovação dos Comitês de Ética

  
OF.CEP-457/10

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRO-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Porto Alegre, 16 de abril de 2010.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 10/04985 intitulado **"A avaliação da eficácia da ciproepatida como estimulante do apetite em pacientes com fibrose cística"**.


Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

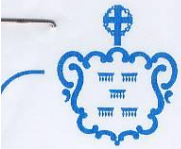
Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. João Feliz Duarte de Moraes  
Coordenador Interino do CEP-PUCRS


Ilmo. Sr.  
Dr. Renato Tetelbom Stein  
Nesta Universidade

 Campus Central  
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-900  
Sala 314 - Fone/Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: cep@pucrs.br  
www.pucrs.br/proppg/cep



**Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre**

Rua Prof. Annes Dias, 295 – Telefone: (51) 3214.8080 – Fax: (51) 3214.8585  
 CEP 90020-090 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – CNPJ: 92815000/0001-68  
 Site: www.santacasa.org.br – E-mail: marketing@santacasa.tche.br



**PARECER CONSUBSTANCIADO**

**Parecer nº 311/010**

**Protocolo nº 3349/10**

**Título: “A avaliação da eficácia da Ciproptadina como estimulante do apetite em pacientes com fibrose cística”.**

**Pesquisador Responsável:** Gilberto Bueno Fischer

**Instituição onde se realizará** – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

**Data de Entrada:** 15/06/2006

**II – Objetivos – Objetivo Geral:** Avaliar a eficácia da ciproptadina com estimulante do apetite em pacientes com fibrose cística.  
**Objetivos Específicos:**

- Comparar o consumo alimentar e o estado nutricional de pacientes com fibrose cística antes e depois da intervenção, nos grupos intervenção e controle;
- Correlacionar consumo alimentar com estado nutricional;
- Comparar função pulmonar com estado nutricional.

**III - Sumário do Projeto**

**Descrição e caracterização da amostra:** Estudo do tipo ensaio clínico randomizado, multicêntrico nacional, duplo cego, controlado por placebo. A população será constituída por pacientes com fibrose cística entre 5 e 21 anos no ambulatório de fibrose cística da pneumologia pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS e do Hospital da Criança Santo Antônio – ISCMPA.

**Critérios de inclusão:**

- Pacientes com idade entre 5 e 21 anos;
- Habilidade para fazer espirometria;
- relação peso/idade < 100%.

**Critério de exclusão:** Pacientes com intolerância a anti-histamínicos, pacientes em uso de drogas sedativas ou narcóticas, pacientes que receberam estimulantes do apetite ou corticóides por 30 dias antes do estudo, inabilidade para fazer espirometria.


**Adequação das condições** - Hospital escola com infra-estrutura adequada para a realização do estudo descrito.

**IV - Comentários:**

- **Justificativa do uso de placebo** – adequado.
- **Análise de riscos e benefícios** – os riscos são dos efeitos adversos dos anti-histamínicos, mas que se justificam pelos possíveis benefícios do ganho nutricional neste grupo de pacientes.

**Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA** Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br

Reconhecido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde  
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)  
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.  
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.







## Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 295 – Telefone: (51) 3214.8080 – Fax: (51) 3214.8585  
 CEP 90020-090 – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – CNPJ: 92815000/0001-68  
 Site: www.santacasa.org.br – E-mail: marketing@santacasa.tche.br



- Adequação do termo de consentimento e forma de obtê-lo – adequado.
- Informação adequada quanto ao financiamento – medicamentos ativo e placebo fornecido pela farmácia de manipulação Quinta Essência e os demais exames são feitos na rotina.
- Outros centros no caso de estudos multicêntricos – centro de origem da pesquisa é Hospital São Lucas da PUC com a colaboração da ISCMPA.

**V - Parecer do Relator** – “Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer”.

**VI - Data da Reunião:** 06/07/2010.

**VII- Data da Reavaliação:** 10/08/2010.

**“Projeto e Termo de Consentimento, Aprovados”.**

*Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA, Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).*

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Porto Alegre, 10 de Agosto de 2010.

*Prof. Dr. Cláudio Teloken*  
**Coordenador do CEP/ISCMPA**

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br  
 Reconhecido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde  
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)  
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.  
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.

Parecer 311/10

## **Anexo IV - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:*

#### **A avaliação da eficácia da ciproeptadina como estimulante do apetite em pacientes com Fibrose Cística**

##### I – Justificativa e objetivos da pesquisa

O estado nutricional é um fator importante no tratamento da fibrose cística. Quanto melhor a relação do peso para altura e idade, melhor o prognóstico da doença.

Os pacientes têm necessidades de calorias e proteínas elevadas devido às infecções freqüentes e a inflamação dos pulmões. Em contrapartida, estes pacientes nem sempre possuem apetite suficiente para consumir tudo o que necessitam. A inapetência piora ou causa desnutrição, que é o peso mais baixo que o necessário para a altura e/ou idade.

Dietas hipercalóricas e hiperprotéicas são indicadas e muitas vezes, sugere-se o incremento calórico através de suplementos nutricionais orais ou por sonda.

O objetivo deste estudo é oferecer um estimulante do apetite e verificar a ação deste sobre o consumo alimentar, o estado nutricional e conseqüentes repercussões que possam ocorrer na função pulmonar.

##### II – Procedimentos a serem utilizados:

Os pacientes serão divididos em dois grupos, um receberá placebo, que é um xarope igual ao medicamento, porém, sem efeito terapêutico. O outro grupo receberá o medicamento que queremos avaliar.

Nenhum dos pesquisadores saberá qual paciente receberá placebo ou medicamento, pois trata-se de um estudo duplo-cego, fazendo com que o estudo tenha mais validade. Somente uma pessoa escolhida saberá quais pacientes receberam medicamento e quais receberam placebo, para que no fim do estudo possamos avaliar os dados.

---

### III – Desconfortos ou riscos esperados:

Para o estudo, os pacientes realizarão a espirometria no início e no final do estudo, que já é realizado de rotina no acompanhamento no serviço. Trata-se de assoprar num caninho durante o tempo que está sendo estimulado pela médica que realiza o exame. Durante as semanas de acompanhamento do estudo, os pacientes terão seu estado nutricional avaliado através de medidas das pregas de gordura, que serão realizadas com ajuda de um aparelho chamado adipômetro, durante a realização do exame, você sentirá um beliscão rápido. Também serão verificadas as circunferências do braço, que serão aferidas com uma fita métrica. Peso e altura serão verificados como de rotina.

Alguns efeitos da medicação podem ser sonolência, sedação, secura de mucosas, dor de cabeça, náuseas, erupções cutâneas. Agitação, confusão ou alucinações visuais foram citados raramente na utilização do medicamento.

### IV – Benefícios:

O efeito do medicamento do apetite pode aumentar o consumo alimentar.

Pelo presente Consentimento que fui informado, de forma clara e detalhada, dos objetivos, das justificativas, dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios do presente Projeto de Pesquisa.

Fui igualmente informado:

1. da garantia de receber resposta de qualquer pergunta ou esclarecimento a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
  2. da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízos à continuidade de meu tratamento;
-

3. da segurança de que não serei identificado e se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas a minha privacidade;
4. do compromisso de providenciar informações atualizadas durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando;

O pesquisador responsável por este projeto de pesquisa Larissa da Rosa Feix, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS em 16/04/2010 (Telefone 3320-3345) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa (Telefone 51- 32148571) em 10/08/2010.

---

Nome e assinatura do paciente ou responsável legal, quando for o caso

---

Pesquisador Responsável – Larissa da Rosa Feix - Telefone para contato (51)91928811/ Orientador Renato Tetelbom Stein (51)99726224 Co-Orientador - Matias Epifanio – Telefone para contato (51) 99996248. Responsável pela pesquisa na ISCMPA: Dr. Gilberto Bueno Fischer (51) 99820975.

OBS: O presente documento, baseado nos artigos 10 à 16 das Normas de Pesquisa em Saúde do Conselho Nacional de Saúde, será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma em poder do paciente ou de seu acompanhante legal e outra como o pesquisador responsável.

---

**Anexo V- Registro do Ensaio Clínico**

---

**Request Number:** 336452  
**ACTR Number:** ACTRN12611000127909  
**Trial Status:** Registered  
**Date Submitted:** 26/01/2011  
**Date Registered:** 4/02/2011

**Page 1**

**Public title:** Cyproheptadine as an appetite stimulant in patients with cystic fibrosis and your effect on gain weight

**ANZCTR registration title:** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial cyproheptadine versus a placebo for appetite stimulation in patients with cystic fibrosis

**Secondary ID:** Nil

**UTN:** U1111-1119-2162

---