

TSUKIYO OBU KAMOI

**NÍVEIS PLASMÁTICOS DE MARCADORES DE  
CRESCIMENTO (IGF-1, IGFBP-3) E LEPTINA EM  
PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA: RELAÇÃO  
COM A AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA,  
COMPOSIÇÃO CORPORAL E NÍVEIS  
PLASMÁTICOS DE INTERLEUCINA-6**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação, Mestrado em Pediatria, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, para a obtenção do título de Mestre em Pediatria.

Orientadores:

Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Margaret Cristina da Silva  
Boguszewski

CURITIBA

2000



## Parecer

Parecer conjunto dos Professores: *Dr. Nelson Augusto Rosário Filho*, *Dra. Rosana Benta Radominski* e a *Dra. Tatiana Rozov*, sobre a dissertação: "NÍVEIS PLASMÁTICOS DE MARCADORES DE CRESCIMENTO (IGF-1, IGFBP-3) E LEPTINA EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA: RELAÇÃO COM A AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA, COMPOSIÇÃO CORPORAL E NÍVEIS PLASMÁTICOS DE INTERLEUCINA-6", nível de Mestrado em Pediatria, da aluna: *Dra. Tsukiya Obu Kamoi*, do Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

A Comissão Examinadora considerou que a *Dra. Tsukiya Obu Kamoi*, apresentou trabalho adequado para a dissertação a nível de Mestrado em Pediatria e defendeu convenientemente as argüições que lhes foram feitas, atribuindo-lhes as seguintes notas:

<i>Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho</i>	<i>Nota (100) e</i>	<i>Conceito A</i>
<i>Profa. Dra. Rosana Benta Radominski</i>	<i>Nota (100) e</i>	<i>Conceito A</i>
<i>Profa. Dra. Tatiana Rozov</i>	<i>Nota (100) e</i>	<i>Conceito A</i>

Tendo a candidata sido aprovada com *Média Final (100) e Conceito A* sendo pois unanimemente recomendada à Universidade Federal do Paraná, a concessão de título de "Mestre em Pediatria" e a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente.

Curitiba, 15 de dezembro de 2000

*Nelson Rosário Filho*  
*Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho*

*Rosana Benta Radominski*  
*Profa. Dra. Rosana Benta Radominski*

*Tatiana Rozov*  
*Profa. Dra. Tatiana Rozov*

*Dedico este trabalho:*

*Aos meus pais, Sueco e Toshikatsu ("in memoriam")  
exemplos de vida e determinação, de  
quem tudo recebi.*

*À Sheila minha irmã  
pelo apoio e incentivo, sempre.*

*Ao meu esposo Eduardo,  
Pelo apoio e serenidade nas horas difíceis;*

*Às minhas filhas, Priscila e Patrícia,  
Razão das nossas vidas*

## **AGRADECIMENTOS**

*A autora expressa seu agradecimento a todos aqueles que de alguma forma colaboraram na realização deste trabalho e de maneira especial:*

Aos Professores Dr. Nelson Augusto Rosário Filho e Dra. Margaret Cristina da Silva Boguszewski, MD, PhD, pelo apoio constante, incentivo à pesquisa e pela orientação deste trabalho. Meu eterno agradecimento, principalmente, pela tranquilidade e amizade transmitidas durante a etapa final deste trabalho, sem as quais seria muito mais difícil atingir esta meta no prazo desejado.

Às Professoras Rosana Radominski e Maria Emília Heyde, pelo auxílio que viabilizou a realização deste trabalho.

À Tânia M. Padilha, pela avaliação nutricional das crianças.

Ao Prof. Dr. Bonald Cavalcante de Figueiredo, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pediatria.

Ao Prof. Luiz de Lacerda Filho, Chefe do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

Aos Professores do Departamento de Pediatria, pela contribuição na formação profissional.

À Prof<sup>a</sup> Leide Parolin Marinoni e Prof. Dr. Dinarte José Giraldi, pelos ensinamentos em Didática.

À Prof<sup>a</sup> Martha Garcia Gomenso Sánchez, pelos ensinamentos em Metodologia Científica.

Aos Professores Luiz Gonzaga Caleffe, Clarice e Jonathan Biele, pelos ensinamentos em Estatística.

À Professora Kerstin Albertsson-Wikland, MD, PhD, Universidade de Gotemburgo, Suécia, pelo financiamento das análises hormonais realizadas neste trabalho.

Às técnicas e secretárias do Serviço de Densitometria do Laboratório Champagnat.

Ao amigo Dr. Carlos Antônio Riedi, pelo estímulo, ajuda, amizade e colaboração.

Dr. Alexsandro Fabiano Zavadniak e Dra. Marise Pescador, mestrandos do Departamento de Pediatria.

À Mestranda Juliana Ferreira de Moura, pelo auxílio no Laboratório de Endocrinologia e Genética Molecular do Departamento de Pediatria - UFPR.

À Associação de Fibrose Cística do Paraná, pelo auxílio na coleta e pela compreensão da importância realização deste trabalho.

Às secretárias e à fisioterapeuta da Associação de Fibrose Cística do Paraná, pelo auxílio na orientação junto aos pais das crianças participantes deste trabalho e pela compreensão.

Às secretárias Clara Lara de Freitas, Andrea Branco Manetti, Cláudia Camargo da Silva, Maria Bernadete de Oliveira e Arielba Perussolo Castillo do Departamento de Pediatria, pelo trabalho e colaboração.

À minha família, pelo carinho e apoio em todos os momentos desta jornada.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Às crianças que concordaram em participar deste estudo e seus pais, pela contribuição indispensável à pesquisa e ao conhecimento médico.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	.vi
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	vii
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	viii
<b>LISTA DE ANEXO</b> .....	ix
<b>RESUMO</b> .....	.x
<b>ABSTRACT</b> .....	xi
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 FIBROSE CÍSTICA .....	1
1.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO .....	7
1.3 LEPTINA .....	9
1.4 MARCADORES DO CRESCIMENTO (IGF-I E IGFBP-3).....	11
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	14
<b>3 CASUÍSTICA</b> .....	15
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	15
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	16
3.3 GRUPO CONTROLE.....	16
<b>4 MÉTODOS</b> .....	18
4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	18
4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	18
4.3 AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL .....	19
4.4 ESCORE DE SHWACHMAN E KULCZYCKI .....	20
4.5 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA .....	22
4.6 PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR.....	22
4.7 COMPOSIÇÃO CORPORAL .....	23
4.8 INQUÉRITO DIETÉTICO .....	23
4.9 EXAMES LABORATORIAIS .....	24
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	26
<b>5 RESULTADOS</b> .....	27
5.1 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS .....	27
5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	29
5.3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR .....	30
5.4 ESCORE DE SHWACHMAN E KULCZYCKI .....	31
5.5 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA .....	31
5.6 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL .....	32
5.7 INQUÉRITO DIETÉTICO .....	34
5.8 AVALIAÇÃO HORMONAL.....	35
5.9 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE IL-6 .....	41
5.10 CORRELAÇÕES .....	42
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	49
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	61
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	62
<b>ANEXOS</b> .....	70

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMB	Área muscular do braço
BIA	Bioimpedância elétrica
CMB	Circunferência média do braço
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane regulator</i> - proteína reguladora de condutância transmembrana
CVF	Capacidade vital forçada
DP	Desvio padrão
DXA	<i>Dual-energy x-ray absorptiometry</i> - absorciometria por dupla emissão de Raio - X
FC	Fibrose cística
GM-CSF	Fator estimulador de colônias macrófagos e granulócitos
GH	Hormônio do crescimento
GHRH	Hormônio liberador do GH
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IGF	Insulin - like growth factor - fator de crescimento insulina símile
IGFBP	Proteína ligadora de IGF
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de massa corporal
IO	Idade óssea
LH	Hormônio luteinizante
LHRH	Hormônio liberador do LH
LPS	Lipopolissacárides
NCHS	National Center for Health Statistics
RDA	Recommended Dietary Allowances - Recomendações diárias
REE	Gasto energético durante o repouso
RIA	Radioimunoensaio
SDS	Escore de desvio padrão
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

## LISTA DE TABELAS

1	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS GRUPOS FC E CONTROLE.....	28
2	PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS AO DIAGNÓSTICO .....	29
3	DISTRIBUIÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE IGF-I, LEPTINA E IL-6, DE ACORDO COM A GRAVIDADE DO ESCORE DE SHWACHMAN & KULCZYCKI .....	31
4	VALORES DE GORDURA CORPORAL (g) NOS GRUPOS FC E CONTROLE DISTRIBUÍDOS EM RELAÇÃO AO SEXO .....	32
5	VALORES DE MASSA MUSCULAR (g) NOS GRUPOS FC E CONTROLE DISTRIBUÍDOS EM RELAÇÃO AO SEXO .....	34
6	REPRESENTAÇÃO DA INGESTÃO CALÓRICA PACIENTES COM FC.....	34
7	VALORES DE LEPTINA (ng/mL) NOS GRUPOS FC E CONTROLE DISTRIBUÍDOS EM RELAÇÃO AO SEXO.....	40

## LISTA DE FIGURAS

1	NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I EXPRESSO EM ng/mL, NOS GRUPOS CONTROLE E FC .....	35
2	NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGFBP-3, EXPRESSO EM ng/mL, NOS GRUPOS FC E CONTROLE.....	37
3	NÍVEIS DE PLASMÁTICOS LEPTINA, EXPRESSO EM ng/mL, NOS GRUPOS CONTROLE E FC .....	39
4	NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IL-6, EXPRESSO EM pg/mL, NOS GRUPOS FC E CONTROLE .....	41
5	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I (EXPRESSOS EM ng/mL) E A QUANTIDADE DE GORDURA CORPORAL NOS GRUPOS CONTROLE E FC .....	42
6	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE IGF-I (EXPRESSO EM ESCORE-Z), O PESO E IMC (EXPRESSOS EM ESCORE-Z) E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE LEPTINA NO GRUPO FC .....	44
7	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGFBP-3 EXPRESSOS EM ESCORE-Z, O PESO, IMC (EXPRESSOS EM ESCORE-Z) E CONCENTRAÇÃO DE LEPTINA (EXPRESSOS EM ng/mL) NO GRUPO FC .....	46
8	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LEPTINA E A MASSA DE GORDURA CORPORAL E INGESTÃO CALÓRICA NO GRUPO FC.....	47
9	CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LEPTINA E O ESCORE-Z DO IMC E A MASSA DE GORDURA CORPORAL NO GRUPO CONTROLE .....	48

## LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 - CARTA DE COMISSÃO DE ÉTICA.....	70
ANEXO 2 - IDENTIFICAÇÃO DO GRUPO CONTROLE.....	71
ANEXO 3 - IDENTIFICAÇÃO DO GRUPO FC .....	72
ANEXO 4 - RESULTADO DA DXA NOS GRUPOS FC E CONTROLE .....	73
ANEXO 5 - INGESTÃO CALÓRICA DOS PACIENTES COM FC.....	75
ANEXO 6 - CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE IGF-I, IGFBP-3 E LEPTINA NOS GRUPOS FC E CONTROLE .....	76
ANEXO 7 - CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE IL-6 NOS GRUPOS FC E CONTROLE.....	78
ANEXO 8 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I, IGFBP-3 E LEPTINA EM ng/mL E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NOS GRUPOS FC E CONTROLE.....	79
ANEXO 9 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I NOS GRUPOS PRÉ-PÚBERES E PÚBERES E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NO GRUPO FC E CONTROLE.....	80
ANEXO 10 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGFBP-3 NOS GRUPOS PRÉ-PÚBERES E PÚBERES E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NO GRUPO FC E CONTROLE.....	80
ANEXO 11 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I EXPRESSOS EM ESCORE-Z E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NOS GRUPOS FC E CONTROLE.....	80
ANEXO 12 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGFBP-3 EXPRESSOS EM ESCORE-Z E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NOS GRUPOS FC E CONTROLE.....	81
ANEXO 13 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IL-6 EM pg/ml E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NO GRUPO FC .....	81

## RESUMO

Os pacientes com FC apresentam uma dificuldade em manter um estado nutricional adequado. A redução dos níveis de IGF-I, IGFBP-3 e leptina poderia indicar o processo catabólico persistente associado à inflamação na FC. OBJETIVOS: determinar as concentrações plasmáticas de IGF-I, IGFBP-3, leptina e correlacionar com as variáveis antropométricas, a composição corporal e a concentração plasmática de IL-6, em pacientes com FC e em indivíduos saudáveis. PACIENTES E MÉTODOS: 30 pacientes com FC, idade entre 5 a 37 anos e um grupo controle de 42 indivíduos saudáveis com idade entre 4,9 a 40 anos. IGF-I, IGFBP-3 e leptina foram determinados por radioimunoensaio (RIA). A IL-6 foi determinada por método de ELISA. Realizou-se avaliação antropométrica (peso, estatura e IMC) e DXA para avaliação da composição corporal. Obteve-se o inquérito alimentar de 3 dias para cálculo da média de ingestão calórica. RESULTADOS: a média da massa de gordura corporal e quantidade de massa magra foi menor nos pacientes com FC em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ ). As concentrações de IGF-I em ng/mL no grupo FC ( $105,2 \pm 42,16$ ) foi significativamente menor que o encontrado no grupo controle ( $165,7 \pm 70,71$ ;  $p < 0,001$ ), correlacionou-se com a quantidade de massa gorda ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,032$ ) e a massa magra ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,04$ ). Nas crianças até 14 anos, o escore-Z de IGF-I correlacionou-se com o peso ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ), IMC em escore-Z ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ) e com a concentração de leptina ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ). A concentração de IGFBP-3 em ng/mL nos fibrocísticos ( $3289,2 \pm 849,9$ ) foi significativamente menor do que no grupo controle ( $3745,7 \pm 1149,5$ ;  $p < 0,05$ ), porém não apresentou correlação com as variáveis analisadas. O IGFBP-3 expresso em escore-Z apresentou correlação com o peso ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ), o IMC ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ) e com a concentração plasmática de leptina ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ). A concentração de leptina em ng/mL nos pacientes com FC ( $2,68 \pm 2,12$ ) foi significativamente menor do que a encontrado no grupo controle ( $4,66 \pm 3,68$  ng/mL;  $p < 0,001$ ). No grupo FC houve uma correlação positiva entre a concentração de leptina e a massa de gordura corporal ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,001$ ) e a ingestão calórica ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ). A concentração de IL-6 em pg/mL nos pacientes com FC ( $14,1 \pm 9,21$ ) foi significativamente maior que no grupo controle ( $6,42 \pm 1,37$ ;  $p < 0,001$ ). Não houve correlação significativa de níveis de IL-6 com as variáveis analisadas. CONCLUSÕES: os pacientes com FC apresentam diminuição da massa gorda e muscular comparado com o grupo controle. A composição corporal dos fibrocísticos se correlacionou principalmente com os níveis plasmáticos de leptina e, em menor grau, com os níveis de IGF-I. Os níveis elevados de IL-6 próprios do processo inflamatório na FC, não se relacionou com as variáveis analisadas neste grupo de pacientes estudados.

## ABSTRACT

Patients with CF hardly maintain an appropriate nutritional status. Reduction of the levels of IGF-I, leptin could indicate the persistent catabolic process associated to the inflammation in CF. **OBJECTIVES:** to determine plasma concentrations of IGF-I, IGFBP-3, leptin and correlate with anthropometric data, body composition and the plasma concentration of IL-6, in patients with CF and in healthy individuals. **PATIENTS AND METHODS:** 30 patients with CF, aged 5 to 37 years and a control group of 42 healthy individuals age 4.9 to 40 years. IGF-I, IGFBP-3 and leptin were determined by radioimmunoassay (RIA). IL-6 was determined by ELISA. All individuals were evaluated for anthropometric data (weight, stature and BMI) and DXA for evaluation of body composition. The average caloric ingestion was obtained by 3- day food intake register. **RESULTS:** the average fat mass and lean mass were lower in patient with CF as compared to healthy controls ( $p < 0.05$ ). IGF-I concentrations in ng/mL were significantly lower in CF group ( $105.2 \pm 42.16$ ) than in controls ( $165.7 \pm 70.71$ ;  $p < 0.001$ ). IGF-I was correlated to the amount of fat mass ( $r = 0.39$ ;  $p = 0.032$ ) and lean mass ( $r = 0.36$ ;  $p = 0.04$ ). In children up to 14 years, the score-Z of IGF-I was correlated with the weight ( $r = 0.5$ ;  $p < 0.05$ ), BMI in score-Z ( $r = 0.45$ ;  $p < 0.05$ ) and with leptin concentration ( $r = 0.57$ ;  $p < 0.05$ ). The concentration of IGFBP-3 (ng/mL) in CF ( $3289.2 \pm 849.9$ ) was significantly lower than in the control group ( $3745.7 \pm 1149.5$ ;  $p < 0.05$ ). However, it did not correlate with the analyzed variables. The IGFBP-3 expressed in score-Z correlated with weight ( $r = 0.47$ ;  $p < 0.05$ ), BMI ( $r = 0.38$ ;  $p < 0.05$ ) and with leptin concentration ( $r = 0.59$ ;  $p < 0.05$ ). The leptin concentration (ng/mL) in patients with CF ( $2.68 \pm 2.12$ ) was lower than in the control group ( $4.66 \pm 3.68$ ;  $p < 0.001$ ). In the group CF there was a positive correlation between leptin concentration and the fat mass ( $r = 0.80$ ;  $p < 0.001$ ) and caloric ingestion ( $r = 0.56$ ;  $p < 0.05$ ). The concentration of IL-6 (pg/mL) in patients with CF ( $14.1 \pm 9.21$ ) was significantly higher than in controls ( $6.42 \pm 1.37$ ;  $p < 0.001$ ). There were not significant correlation of levels of IL-6 with the analyzed variables. **CONCLUSIONS:** the patients with CF had decrease the fat and lean mass compared with the control group. The body composition of the CF patients was correlated mainly with the leptin concentration and, in lower level, with the IGF-I concentration. Increased IL-6 plasma levels in CF, a characteristic of the inflammatory process, were not related to other variables in this group of patients.

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 FIBROSE CÍSTICA**

A Fibrose Cística (FC) ou mucoviscidose é a exocrinopatia, hereditária letal, mais comum da raça branca. Caracteriza-se por defeito no transporte de eletrólitos através de membranas celulares epiteliais do organismo, resultando em secreções mucosas muito espessas e viscosas, que causam obstrução no nível de ductos e canalículos glandulares, com tríade clínica, característica da doença:

- doença pulmonar obstrutiva crônica, de evolução progressiva para *cor pulmonale*;
- insuficiência pancreática com má digestão e má-absorção, e conseqüente desnutrição secundária;
- níveis anormalmente elevados de eletrólitos no suor (ROZOV, 1999).

### **EPIDEMIOLOGIA**

Nos Estados Unidos, a incidência é de 1:3.200 indivíduos brancos, 1:15.000 afro-americanos, 1:10.900 americanos nativos, 1:31.000 americanos asiáticos e 1:9.200 hispânicos (HUDSON *et al.*, 1998). No Brasil, uma avaliação realizada em cinco Estados, do Sul e do Sudeste, demonstrou uma incidência de 1:10.000 nascidos vivos caucasóides (RASKIN *et al.*, 1991). Estima-se que um em cada 25 indivíduos é portador assintomático do gene.

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Os primeiros sinais e sintomas da FC ocorrem tipicamente na infância, sendo que aproximadamente 3% dos pacientes são diagnosticados apenas na idade adulta. A maioria das manifestações clínicas da FC está relacionada à alteração da secreção das glândulas exócrinas que resultam em obstruções dos ductos glandulares em diferentes órgãos, tais como pulmões, trato gastrointestinal e pâncreas e função anormal das glândulas sudoríparas exócrinas (DAMACENO *et al.*, 1995). O diagnóstico clínico é sugerido pelo aparecimento de doença pulmonar obstrutiva crônica, pela colonização pulmonar persistente (particularmente com cepas mucóides de *Pseudomonas*), pelo desenvolvimento de íleo meconial, pela insuficiência pancreática e/ou pela história familiar da doença.

## **DIAGNÓSTICO**

Dos exames complementares, o que realmente firma o diagnóstico é o teste do suor com aumento da excreção de cloro e ou sódio no suor, ou determinação de mutações no gene da proteína reguladora de condutância transmembrana (*cystic fibrosis transmembrane regulator* - CFTR) (GOODCHILD & WATSON, 1995).

Durante os últimos anos foram realizados grandes progressos para o conhecimento da base molecular da FC. Em 1989, TSUI *et al.* utilizando técnicas de clonagem posicional e salto cromossômico, isolaram e mapearam a mutação no gene CFTR, localizado no braço longo do cromossomo 7 na posição 7q31, levando a problemas funcionais da proteína decodificada a partir desse gene.

Tal proteína possui 1.480 aminoácidos e controla o canal de cloro regulado pelo AMPc presente na superfície das células epiteliais. Já foram identificadas cerca de 700 mutações diferentes neste gene, mas a mais comum é denominada DF508, indicando a deleção de três pares de bases, o que resulta na ausência de fenilalanina da posição 508 da seqüência de aminoácidos (RIORDAN *et al.*, 1989; SHALON & ADELSON, 1996).

Esses avanços, combinados com os estudos fisiológicos e os da biologia celular, aprofundaram grandemente o conhecimento da FC e tornaram possíveis maiores abordagens ao seu tratamento clínico.

Há uma grande variação na freqüência relativa da mutação DF508 entre regiões geográficas. No norte da Europa e América do Norte atinge 70 a 90%, mas é menos freqüente na população mediterrânea, onde esta mutação está presente em menos de 50% dos casos (MORRAL *et al.* 1994).

## **PROGNÓSTICO**

O fator limitante da longevidade em pacientes com FC é a doença pulmonar. Os progressos obtidos melhoraram o prognóstico da FC. A média de sobrevida passou de 10 anos em 1960 para 32 anos atualmente no Canadá e para 27 anos em 1989 nos Estados Unidos (FITZSIMMONS, 1993). Para as crianças que nasceram durante a década 1990, a expectativa de vida é de 40 anos (ELBORN & BELL, 1996). Entre os fatores que contribuem para um melhor prognóstico estão o diagnóstico precoce, a melhor abordagem no íleo meconial, melhor suporte nutricional, terapia antibiótica mais agressiva e precoce, o desenvolvimento de centros regionais de referência para o diagnóstico e tratamento da FC, a promoção de suporte médico e a educação continuada para todos os pacientes com FC (REIS & DAMACENO, 1998).

À medida que aumenta a longevidade dos pacientes com FC, aumentam também as preocupações com as conseqüências de uma doença crônica debilitante. Os índices de desnutrição grave são elevados, assim como a deficiência no crescimento. Dessa forma, torna-se necessária a aplicação de métodos de avaliação nutricional eficazes a fim de diagnosticar e prevenir a desnutrição precocemente (RAMSEY *et al.*, 19992; GREEN *et al.*, 1995; JELALIAN *et al.*, 1998).

## **ESTADO NUTRICIONAL**

De acordo com os dados registrados até 1996 na *Cystic Fibrosis Foundation*, 31,1% das crianças com FC apresentavam a altura abaixo do 10º percentil e 22,4% abaixo do 5º percentil. As porcentagens para o peso foram semelhantes, com 27,5 e 19,4% dos pacientes abaixo do 10º e 5º percentis, respectivamente (WILFOND & TAUSSING, 1999).

FARIAS *et al.* (1997), em 1995, avaliaram o desenvolvimento pôndero-estatural em 32 pacientes em acompanhamento regular e verificaram que 28,5% situavam-se abaixo do terceiro percentil quanto ao peso e 19% abaixo do terceiro percentil quanto à estatura. Na América Latina houve um maior número de pacientes com peso e estatura abaixo do terceiro percentil, 50,7% e 41,3%, respectivamente.

O estado nutricional dos pacientes com FC está diretamente relacionado com a morbidade e mortalidade destes pacientes. A causa da desnutrição na FC é multifatorial (PENCHARZ & DURIE, 1993). A baixa ingestão calórica e a digestão inadequada causada pela disfunção pancreática parecem ser os principais fatores responsáveis pela desnutrição nestas crianças.

Embora a má absorção possa ser corrigida com a reposição de enzimas pancreáticas, muitos pacientes com FC continuam a ter evidências de digestão inadequada e conseqüentemente má absorção. Apesar de uma reposição enzimática aparentemente adequada, os pacientes com FC perdem aproximadamente 15% da energia recebida pela ingestão oral (MURPHY *et al.*, 1991).

Outro fator que pode estar relacionado à desnutrição em pacientes com FC é o gasto energético durante o repouso (GER). Muitos investigadores têm demonstrado um aumento no GER em crianças com FC em relação a voluntários saudáveis (BELL *et al.*, 1996, VAISMAN *et al.*, 1987). Este aumento no GER em pacientes com FC têm sido relatado como um fator que contribui para a desnutrição e para o déficit no crescimento linear (VAISMAN *et al.*, 1987; FRIED *et al.*, 1991; SPICHER *et al.*, 1991; TOMEZSKO *et al.*, 1994; ZEMEL *et al.*, 1996). O aumento do GER está relacionado ao declínio na função pulmonar, mas não está claro se o aumento do GER é causa ou conseqüência (FRIED *et al.*, 1991). Como a doença pulmonar progride durante a segunda e terceira décadas de vida, aumenta a necessidade energética decorrente da obstrução das vias aéreas. Na hiperinsuflação pulmonar ocorre um aumento no consumo de oxigênio e este pode ser o responsável por cerca de 10% do GER. Em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, o aumento do consumo de oxigênio é responsável pelo aumento total do GER, enquanto em pacientes com FC o aumento do consumo de oxigênio é responsável por apenas 50% do GER (DONOHUE *et al.*, 1989; FRIED *et al.*, 1991).

Uma das explicações para o aumento do GER é que tanto a infecção como a inflamação crônica podem ter conseqüências nos gastos energéticos, provavelmente mediado pelas citocinas. Entre eles podemos citar o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina-1 (IL-1) e a interleucina-6 (IL-6) que estão aumentadas nos pacientes com FC (ELBORN *et al.*, 1993, GRUNFELD, 1994).

Durante os quadros de exacerbação pulmonar em pacientes com FC ocorre um aumento no GER, associado a um aumento da atividade inflamatória sistêmica e a uma diminuição nas medidas da função pulmonar. Estas alterações podem ser revertidas com a antibioticoterapia associada ao ganho de peso (BELL *et al.*, 1994). Porém, pacientes em estado terminal da doença apresentam repetidos quadros de exacerbação pulmonar e inflamação sistêmica, pouca mudança na função pulmonar e diminuição do peso corporal.

Essas evidências sugerem que as conseqüências sistêmicas da infecção e inflamação são em parte responsáveis pela perda de peso nestes pacientes (ELBORN *et al.*, 1993). Algumas destas alterações metabólicas e inflamatórias são também encontradas em pacientes infectados pelo vírus do HIV. Nas duas doenças a redução do peso corporal está associada a uma diminuição da sobrevida (GRUNFELD & FEINGOLD, 1992).

A infecção crônica contribui para os quadros de anorexia, tanto pelo aumento na produção de muco quanto pelos efeitos anoréticos das citocinas. Assim pacientes com FC podem apresentar uma diminuição da ingestão calórica, má digestão e aumento da GER (ELBORN & BELL, 1996).

## 1.2 PROCESSO INFLAMATÓRIO

As citocinas inflamatórias IL-6, TNF- $\alpha$  e a IL-1 são as principais reguladoras da resposta inflamatória e estão associadas com os fatores prognósticos da FC. Entre estes fatores podem ser citadas a função pulmonar e a perda de peso encontradas em pacientes com infecção pulmonar crônica.

O TNF- $\alpha$  foi descrito em 1975 como uma citocina de atividade anti-tumoral. Em 1992 descobriu-se em experimentos animais que o TNF- $\alpha$  atua como um fator mediador da caquexia (TRACEY & CERAMI, 1992). O TNF- $\alpha$  é produzido principalmente por macrófagos e por monócitos ativados. Entre os fatores ativadores estão os lipopolissacárides (LPS) de bactérias gram negativas (BAZZONI & BEUTLER, 1996). O TNF- $\alpha$  modula a função dos linfócitos e polimorfonucleares no local do processo inflamatório onde o seu efeito é o de proteger o hospedeiro. O aumento na concentração de TNF- $\alpha$  está associado aos quadros de anorexia, perda de peso, hipertrigliceridemia e perda protéica (BEUTLER & CERAMI, 1987).

Em pacientes com FC colonizados pela *Pseudomonas aeruginosa* ocorre um aumento da concentração de TNF- $\alpha$  nos quadros de exacerbação respiratória (SUTER *et al.*, 1989). Embora o tratamento com antibióticos leve a uma redução dos níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$ , estes permanecem elevados quando comparados com os níveis encontrados em voluntários normais (NORMAN *et al.*, 1991, ELBORN *et al.*, 1993). BAZZONI & BEUTLER (1996) demonstraram que o TNF- $\alpha$ , além de ser uma citocina pró-inflamatória, atua também promovendo a síntese e secreção de outras citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-1, a IL-6, o fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) e uma variedade de quimiocinas incluindo a IL-8.

A IL-1, previamente conhecida como pirógeno endógeno, é também uma citocina pró-inflamatória importante produzida durante a maioria dos estados infecciosos e febris. Além da febre, a IL-1 regula a termogênese, a hipofagia e a caquexia (DINARELLO *et al.*, 1993, SONTI *et al.*, 1996).

A IL-6, outra citocina pró-inflamatória, está aumentada em quadros infecciosos associados a uma acentuada inflamação tecidual. A IL-6 é o maior estimulador da produção de proteínas na fase aguda da inflamação. Entretanto, é necessário que ocorra uma interação entre a IL-6 com a IL-1 e o TNF- $\alpha$  para a produção da proteína C-reativa (GABAY & KUSHNER, 1999).

Além da produção de IL-6 e TNF- $\alpha$  por monócitos, fibroblastos, linfócitos e células gliais, foi demonstrado que a IL-6 e o TNF- $\alpha$  também são produzidos pelo tecido adiposo (MOHAMED-ALI *et al.*, 1997 & ORBAN *et al.*, 1999). Sua produção pode ser inibida pelos glicocorticóides (BREUNINGER *et al.*, 1993), pelos estrógenos (GIRASOLE *et al.*, 1992), sendo estimulada pelas catecolaminas (PAPANICOLAOU *et al.*, 1996).

NIXON *et al.* (1998) avaliaram o padrão da IL-6 no escarro e no soro de pacientes com FC colonizados pela *Pseudomonas aeruginosa*. A IL-6 é detectada no plasma com maior facilidade e maior frequência que o TNF- $\alpha$ . Além disto, os níveis de IL-6 estão freqüentemente associados ao aumento dos níveis do TNF- $\alpha$  e IL-1 (ELBORN *et al.*, 1993; PUREN *et al.*, 1995). Os autores encontraram evidências de uma resposta inflamatória persistente, sustentada pela infecção crônica por *Pseudomonas aeruginosa*, tanto localizada no pulmão como pela infecção sistêmica.

Assim, o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias durante as fases aguda e crônica da infecção não apenas modula as manifestações clínicas mais comuns como a febre e o choque séptico, como também influencia no apetite. Além disso, foi demonstrado que a administração de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 induzem a hipofagia e perda de peso em experimentos com animais (FARTHING & BALLINGER, 1998). A administração de pequenas doses de lipopolissacárides (LPS) em ratos aumentou os níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e inibiu o apetite (SONTI *et al.*, 1996). Entretanto, o mecanismo exato da ação das citocinas pró-inflamatórias sobre o apetite ainda não é totalmente conhecido.

### **1.3 LEPTINA**

A leptina, hormônio secretado especialmente pelo tecido adiposo, tem sido investigada como um possível mediador da anorexia nos quadros infecciosos e inflamatórios.

A leptina desempenha um papel importante no controle da massa corporal.

A concentração plasmática da leptina correlaciona-se diretamente com a massa de gordura corporal, tanto em adultos (KLEIN S *et al.*, 1995; ROSENBAUM M *et al.*, 1996), quanto em crianças (ELLIS KJ, NICOLSON M, 1997).

ARGENTE *et al.* (1997) avaliaram a concentração plasmática de leptina em crianças normais, obesas e com anorexia nervosa. Encontraram uma correlação positiva dos níveis de leptina com o índice de massa corporal (IMC) nas crianças normais, enquanto os níveis plasmáticos estavam reduzidos nas com anorexia nervosa. Já nas crianças obesas a concentração plasmática de leptina estava elevada sugerindo uma resistência à leptina (CAMPFIELD LA *et al.*, 1995; ROSENBAUM M *et al.*, 1997).

Em pacientes com FC os níveis plasmáticos de leptina correlacionaram-se positivamente com a massa de gordura corporal (ARUMUGAN R *et al.*, 1998), sugerindo que os níveis de leptina refletem o estado nutricional em crianças.

Estudos experimentais em ratos sugeriram que a leptina poderia ser o responsável pela anorexia nos processos infecciosos (GRUNFELD *et al.*, 1996). Entretanto, estudo realizado em pacientes com doença inflamatória intestinal crônica ou HIV não demonstrou aumento na concentração plasmática de leptina (BALLINGER *et al.*, 1998).

Mais estudos em pacientes com estado infeccioso crônico são necessários para determinar se há alguma relação entre a produção de citocina pró-inflamatórias a leptina e anorexia.

#### **1.4 MARCADORES DO CRESCIMENTO (IGF-I, IGFBP-3)**

A desnutrição encontrada em crianças com FC está associada a uma função pulmonar anormal e retardo do crescimento. Apesar dos avanços no tratamento da FC e uma nutrição adequada, ainda existe uma dificuldade em manter o estado de anabolismo durante as exacerbações pulmonares (LEVY *et al.*, 1985; GASKIN *et al.*, 1990).

O IGF-I é um importante fator de crescimento anabólico. A concentração plasmática do IGF-I é largamente dependente do hormônio do crescimento (GH) (REITER & ROSENFELD, 1998).

A ação biológica do IGF-I é modulada por uma família de 6 proteínas ligadoras dos IGFs denominadas *Insulin - Like Growth Factor Binding Proteins* (IGFBPs). Entre as proteínas descritas, a IGFBP-3 é particularmente a mais importante, ligando aproximadamente 90% do IGF-I presente no soro (REITER & ROSENFELD, 1998).

Embora primariamente dependente do GH, a concentração plasmática de IGF-I e de IGFBP-3 é também regulada pelo estado nutricional, pela função hepática e pela concentração dos hormônios sexuais (REITER & ROSENFELD, 1998).

A concentração plasmática de IGF-I é dependente da idade; é mais baixa na primeira infância, apresenta um pico durante a adolescência e um declínio após os 50 anos de idade (CANALS, 1992; LAURSEN *et al.*, 1995).

JUUL *et al.* (1994) avaliaram a concentração plasmática de IGF-I em 1030 crianças, adolescentes e adultos jovens saudáveis. Esses autores demonstraram uma variação significativa dos níveis plasmáticos de IGF-I durante a puberdade. Como consequência, a idade cronológica, o sexo e o estadiamento puberal devem ser valorizados na interpretação dos valores plasmáticos de IGF-I.

Em crianças desnutridas graves há uma baixa concentração plasmática de IGF-I (HINTZ *et al.*, 1978; GRANT *et al.*, 1997). Além disso, baixos níveis plasmáticos de IGF-I têm sido descritos em mulheres com anorexia nervosa (RAPPAPORT *et al.*, 1980).

Assim, o IGF-I é um importante marcador do estado nutricional. Apesar do comprometimento da nutrição nos pacientes com FC, estudos sobre IGF-I nestes pacientes têm apresentado resultados conflitantes. Valores plasmáticos normais de IGF-I foram descritos em alguns estudos (ROSENFELD *et al.*, 1981; PEDERSEN *et al.*, 1983; De SCHEPPER *et al.*, 1992), sendo que não foi demonstrada correlação significativa entre os níveis plasmáticos de IGF-I, estatura, peso e o estado nutricional. Ao contrário, LEE *et al.* (1980) demonstraram uma redução de 50% na concentração de IGF-I em seis pacientes com FC que apresentavam retardo do crescimento grave em relação ao grupo controle normal.

LAURSEN *et al.* (1995) avaliaram o nível sérico de IGF-I em 235 pacientes com FC e baixa estatura e observaram uma diminuição dos níveis de IGF-I comparados com os do grupo controle normal. Os autores concluíram que a alteração da concentração plasmática de IGF-I poderia ser o fator responsável pelo retardo no crescimento.

De acordo com TAYLOR *et al.* (1997), a relação entre a concentração plasmática de IGF-I e IGFBP-3 e o IMC em pacientes com FC pode ser reflexo do estado nutricional e da diminuição de secreção de insulina. Contudo, a deficiência de IGF-I pode também contribuir para o estado de catabolismo nestes pacientes e também se correlacionar com outras medidas de estado clínico, como o escore de SHWACHMAN e KULCZYCKI e volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>).

As citocinas IL-1 e IL-6, em decorrência de sua ação direta sobre hipotálamo e hipófise, inibem a síntese de liberação de fatores de liberação dos hormônios de crescimento (GHRH) e do hormônio luteinizante (LHRH). Esta ação resulta na diminuição dos níveis circulantes do GH e do hormônio luteinizante (LH) (PAPANICOLAOU & VGONTZAS, 2000).

A redução plasmática dos níveis de GH pode ser parcialmente responsável pela diminuição dos níveis plasmáticos de IGF-I, mas existem evidências que a IL-6 reduz diretamente a síntese de IGF-I no fígado. Este pode ser o local de ação mais importante da citocina pró-inflamatória e responsável pelo maior impacto na patogênese do retardo no crescimento (FARTHING & BALLINGER, 1999). O aumento da concentração plasmática de IL-6, a diminuição dos níveis plasmáticos de IGF-I e o retardo no crescimento linear já foram demonstrados em pacientes com doenças inflamatórias intestinais e doença celíaca (FORNARI *et al.*, 1998; GIMBAUD *et al.*, 1998; NIXON *et al.*, 1998).

Ratos transgênicos com concentrações elevadas de IL-6 apresentavam uma redução na concentração plasmática de IGF-I e retardo no crescimento (De BENEDETTI *et al.*, 1997). Estes estudos sugerem que os níveis de IL-6 regulam a produção de IGF-I no fígado, representando o maior mecanismo pelo qual a doença inflamatória crônica afeta o crescimento. Apesar da importância do IGF-I para manter o crescimento e o estado de anabolismo, existem poucos dados sobre a relação da IL-6 e IGF-I nos pacientes com FC.

## 2. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho incluem:

- 1) Avaliar a composição corporal em pacientes com FC por meio de absorciometria por dupla emissão de Raio - X (DXA).
- 2) Determinar as concentrações plasmáticas de IGF-I, IGFBP-3, leptina e interleucina-6 em pacientes com FC e comparar com valores obtidos em indivíduos saudáveis.
- 3) Correlacionar as concentrações de IGF-I, IGFBP-3 e leptina com a avaliação antropométrica e a composição corporal (massa gorda e massa muscular).
- 4) Estabelecer a relação entre os níveis plasmáticos da citocina pró-inflamatória IL-6 com a avaliação antropométrica, a composição corporal e níveis plasmáticos de IGF-I, IGFBP-3 e leptina.

### **3. CASUÍSTICA**

Foi realizado um estudo descritivo, transversal, controlado em 30 crianças e adultos jovens com diagnóstico de Fibrose Cística em acompanhamento no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e/ou na Associação de Assistência à Mucoviscidose do Paraná.

O grupo de pacientes com FC foi comparado com um grupo controle de crianças e adultos saudáveis pareados de acordo com a idade, o sexo e estadiamento puberal.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1).

As crianças foram incluídas no estudo após o esclarecimento detalhado aos pais das finalidades da pesquisa e após a obtenção de consentimento escrito dos responsáveis ou dos próprios pacientes, no caso dos adultos.

#### **3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- a) Pacientes com o diagnóstico de Fibrose Cística;
- b) Idade superior a 5 anos;
- c) Em acompanhamento regular.

Critérios para o diagnóstico de FC (ROSENSTEIN & CUTTING, 1998):

- a) Um ou mais achados fenotípicos característicos;  
ou história familiar de FC (p. ex. em irmão);  
ou teste duplamente positivo de triagem neonatal.
  
- b) elevação na concentração de cloro no suor determinada pela iontoforese por pilocarpina em duas ocasiões diferentes;  
ou identificação genética de duas mutações de FC;  
ou transporte iônico alterado no epitélio nasal.

### **3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- a) Internação por exacerbação pulmonar nas quatro semanas anteriores à avaliação (*Cystic Fibrosis Foundation*, 1994);
  
- b) Pacientes dependentes de oxigênio, com diagnóstico de diabetes mellitus, falência miocárdica e tratamento com corticóides;
  
- c) Uso irregular de enzimas pancreáticas.

### **3.3 GRUPO CONTROLE**

Foi utilizado um grupo de referência do Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UFPR, composto por 27 crianças de 4 a 12 anos, saudáveis, com determinações da concentração plasmática de IGF-I, IGFBP-3, leptina e composição corporal por meio de DXA.

Foram selecionados mais 17 indivíduos saudáveis para completar o grupo controle.

Nesses pacientes foram realizadas a determinação da concentração plasmática de IGF-I, IGFBP-3, leptina, e a avaliação da composição corporal por DXA. Em ambos os grupos foram determinados a concentração de IL-6 plasmática.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Para cada paciente foram anotados os dados de identificação (número do caso, número do registro no hospital, iniciais do nome), sexo, cor, idade em meses, data de nascimento. Além disso, foram avaliados alguns dados sobre a doença, como idade ao diagnóstico, manifestações clínicas na ocasião, resultados das dosagens de sódio e/ou cloro no suor, estudo genético naqueles que haviam realizado.

Foram anotados também os resultados das últimas 3 culturas de escarro, medicamentos utilizados, reposição enzimática e uso de suplementação nutricional.

### **4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA**

As medidas antropométricas foram realizadas pela autora deste estudo, com registro das medidas de peso e altura durante a consulta. O peso foi aferido em uma balança da marca Filizola, tipo plataforma, calibrada para zero pelo investigador antes de cada pesagem, com precisão de 0,1 quilogramas. A altura foi medida usando um estadiômetro de marca *Ayrton Corporation*, com aproximação de 0,1 centímetros. As medidas obtidas para peso e altura foram utilizadas para o cálculo dos percentis e do escore do desvio padrão (SDS), também conhecido como escore-Z. Foram utilizados como padrão de referência os dados do NCHS (National Center for Health Statistics), recomendados pela Organização Mundial de Saúde, e analisados por meio do Software Siscred (Sistema para Análise de Dados Antropométricos - UNICAMP).

O escore-Z foi obtido pela seguinte fórmula:

$$\text{Escore-Z} = \frac{\text{valor encontrado} - \text{valor médio esperado da população para idade e sexo}}{\text{desvio padrão para idade e sexo}}$$

Em uma população normal, a média de SDS terá valor zero, os limites de intervalo de confiança de 95% seriam -2 e +2 SDS. Os percentis do NCHS 5º, 50º e 95º, eqüivalem aos SDS -1,65, zero e +1,65, respectivamente.

### **ÍNDICE DE MASSA CORPORAL**

O índice de massa corporal é determinado da seguinte forma:

$$\text{IMC} = \text{PESO (kg)} / (\text{ALTURA})^2 \text{ (m)}$$

Os valores de IMC encontrados nos pacientes com FC e no grupo de referência foram transformados em escore de desvio padrão (escore-Z), de acordo com as fórmulas e curvas de referência de COLE *et al.* (1995).

### **4.3 AVALIAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO PUBERAL**

A avaliação puberal foi realizada pelos critérios de TANNER (1966). Nas meninas foi avaliado o desenvolvimento mamário (M1-M5) e nos meninos, o desenvolvimento dos pêlos pubianos (P1-P5) e tamanho testicular medido em volumes, comparado com um orquidômetro de Prader.

#### **4.4 ESCORE DE SHWACHMAN e Kulczycki**

Com o objetivo de determinar a gravidade da doença em qualquer paciente com FC, e depois poder comparar com outros pacientes, SHWACHMAN e KULCZYCKI , em 1958, desenvolveram um escore (quadro 1). Este escore é dividido em quatro categorias: 1) atividade geral; 2) exame físico; 3) nutrição; 4) achados na radiografia de tórax. Cada categoria recebe uma pontuação de 5 a 25, num total máximo de 100 pontos, que representa um escore perfeito. O escore é classificado como excelente para valores acima de 85, bom para valores de 71 a 85, médio para valores entre 56 e 70, moderado de 41 a 55 e grave para valores iguais ou menores do que 40.

QUADRO 1 – ESCORE DE SHWACHMAN E KULCZYCKI

ESCORE	PONTOS	ATIVIDADE GERAL	EXAME FÍSICO	NUTRIÇÃO	ACHADOS RADIOLÓGICOS
86-100 Excelente	25	Atividade integra Brinca, joga bola Vai à escola regularmente	Normal, não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.	Mantém peso e estatura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e bom tônus	Campos pulmonares limpos.
71-85 Bom	20	Irritabilidade e cansaço no final do dia. Boa frequência na escola	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema. Sem baqueteamento	Peso e estatura entre o percentil 15-20. Fezes discretamente alteradas. Razoável tônus e musculatura.	Pequena acentuação da trama brônquica. Enfisema discreto.
56-70 Médio	15	Necessita de repouso durante o dia. Cansaço fácil após os exercícios. Diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional, às vezes pela manhã. Raros estertores localizados. FR levemente aumentada. Enfisema leve. Discreto baqueteamento digital. Sons respiratórios rude.	Peso e estatura acima do percentil 3. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal discreta. Hipotrofia muscular.	Enfisema de leve intensidade com pequenos locais de atelectasia. Aumento da trama vasobrônquica.
41-55 Moderado	10	Dispnéia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte do dia. Ensino em casa.	Tosse frequentemente produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades no tórax. Baqueteamento 2 a 3 +	Peso e estatura abaixo do 3º percentil. Fezes anormais, volumosas, gordurosas. Redução da massa muscular. Distensão abdominal leve para moderada	Enfisema moderado. Áreas difusa de atelectasias com áreas de infecção superpostas. Bronquiectasias mínimas
< 40 Grave	5	Ortopnéia. Confinado ao leito ou na cadeira	Tosse intensa. Períodos de taquipnéia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de insuficiência cardíaca direita. Baqueteamento 3 a 4 +	Desnutrição intensa. Distensão abdominal importante. Prolapso retal. Evacuações frequentes, fétidas, gordurosas, volumosas	Extensas alterações com fenômenos pulmonares obstrutivos. Infecção, atelectasia lobar. Bronquiectasias

FONTE: SHWACHMAN e KULCZYCKI, 1958

#### **4.5 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA**

Foram realizados a radiografia de mão e punho esquerdo para determinação da idade óssea nos grupos FC e controle. Para o cálculo do escore de Shwachman e Kulczycki foi realizada a radiografia do tórax no grupo FC. Os exames foram avaliados por radiologista do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR sem o conhecimento dos dados clínicos dos pacientes.

As radiografias do tórax foram graduadas de 5 a 25, de acordo com o escore de Shwachman e Kulczycki (Quadro 1). A idade óssea (IO) foi determinada pela mesma radiologista, a qual não conhecia a idade cronológica do paciente de acordo com os dados do atlas de GREULICH & PYLE (1959).

#### **4.6 PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR**

Foi utilizado o espirômetro eletrônico MULTISPIRO SXPC, Califórnia – USA - do Laboratório de Função Pulmonar da Associação de Assistência à Mucoviscidose do Paraná, e determinados o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF<sub>1</sub>) e a capacidade vital forçada (CVF).

Os exames foram realizados por um técnico treinado segundo os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade do I Consenso Brasileiro de Espirometria 1996 (PEREIRA *et al.*, 1996). Os valores obtidos foram comparados aos de POLGAR e PROMODHAT (1971) para crianças normais .

#### **4.7 COMPOSIÇÃO CORPORAL**

A composição corporal dos pacientes foi avaliada no aparelho tipo DXA marca LUNAR DPX. Com densitometria de corpo inteiro foram estimadas as massas de gordura e muscular. As imagens foram adquiridas por técnica experiente e analisadas por médico habilitado do Serviço de Densitometria do Laboratório Champagnat, Curitiba – Paraná.

#### **4.8 INQUÉRITO DIETÉTICO**

O paciente, se adulto, ou pais das crianças com FC, foram orientados pela nutricionista a anotarem tudo que consumiram durante três dias, sendo um dia de final de semana. Estes dados foram analisados por meio do programa DietWin<sup>®</sup> Software de Avaliação Nutricional, determinando a média da ingestão calórica. Os valores médios dos três dias da ingestão calórica foram comparados à recomendação diária (RDA - *Recommended Dietary Allowances*, 1992). Porém, devido ao aumento da necessidade energética nos pacientes com FC, o ideal é uma ingestão de cerca de 110 -150 % das recomendações diárias (RDA) (HOPKINS, 1993). Para os pacientes deste estudo foi considerado ideal uma ingestão calórica maior ou igual a 120% da RDA.

#### **4.9 EXAMES LABORATORIAIS**

Foram colhidas, por meio de agulhas e seringas descartáveis, heparinizadas, amostras de sangue venoso dos pacientes com FC e dos indivíduos normais, em jejum, no período das 8 às 12 horas. Para a análise de IGF-I, IGFBP-3, leptina e IL-6 as amostras de sangue obtidas dos pacientes com FC e do grupo de indivíduos normais foram centrifugadas e o plasma foi separado e mantido em freezer a - 20° C até sua determinação.

As dosagens de IGF-I, IGFBP-3 e leptina foram executadas em duplicata no *International Pediatric Growth Research Centre*, Universidade de Gotemburgo, Gotemburgo, Suécia.

#### **MÉTODO PARA IGF-I**

O IGF-I foi analisado por radioimunoensaio (RIA) sem extração de proteínas ligadoras e na presença de um excesso de IGF-II (aproximadamente 250 vezes) (Mediagnost GmbH, Tübingen, Alemanha; Blum & Breier, 1994). O coeficiente de variação intra-ensaio foi 4,4% em 219 ng/mL.

#### **MÉTODO PARA IGFBP-3**

Para as concentrações de IGFBP-3 utilizou-se o método de RIA previamente descrito (Blum & Breier, 1994). O coeficiente de variação intra-ensaio foi 5,6% em 2927 ng/mL.

Nas crianças até 14 anos os valores obtidos em ng/mL de IGF-I e IGFBP-3 foram transformados em escore-Z comparadas a valores de referência suecos devido à inexistência de valores de referência específica para a população estudada (BOGUSZEWSKI *et al.*, 1996).

## **MÉTODO PARA LEPTINA**

As concentrações de leptina foram determinadas por RIA (kit de RIA para leptina humana, Linco Research, Inc., St Charles, MO). Os limites de detecção do método eram de 0,2 a 100 ng/mL com um coeficiente de variação intra-ensaio de 7,0% em 2,4 ng/mL, e 4,9% em 14,0 ng/mL. Os valores correspondentes para a variação interensaio foram de 9,0% e 5,0%.

## **AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE IL-6**

A concentração de IL-6 foi determinada no Laboratório de Endocrinologia e Genética Molecular do Departamento de Pediatria da UFPR. Foi medida pela técnica quantitativa de enzimaímunoensaio, conforme orientação do fabricante R&D Systems (Minneapolis, MN). Uma placa recoberta com anticorpo monoclonal específico anti-IL-6 era preenchida com 100  $\mu$ L de cada amostra de plasma, seguida pela adição do conjugado (anticorpo policlonal específico para IL-6 ligado à enzima). Após incubação e lavagem para remoção das frações livres, acrescentava-se o substrato, e uma reação colorimétrica se desenvolvia proporcional à IL-6 da amostra. Os exames foram feitos em duplicata. Os limites de detecção eram de 3,12 a 300 pg/mL.

#### 4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados quantitativos foram expressos como médias ( $\pm$ DP) e medianas. A análise estatística foi realizada utilizando o *software Statgraphics*. Para a comparação dos dados entre os grupos FC e controle, foram utilizados o teste *t* de *Student* ou o teste de *Mann-Whitney*, quando apropriado. Para a análise de amostras relacionadas foi utilizado o teste de *Wilcoxon*. Para comparação entre grupos de amostras independentes foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis*. O teste de Qui-quadrado foi utilizado para a análise das associações entre variáveis categóricas binárias e nominais. As correlações entre variáveis dentro de cada grupo e nos grupos associados foram obtidas por meio do coeficiente de correlação de *Spearman*. O nível de significância adotado foi de 5%.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

Foram estudados 30 pacientes com diagnóstico de FC, avaliados em um período de 4 meses (janeiro – abril de 2000) obedecendo aos critérios de inclusão. O grupo controle foi constituído inicialmente por 44 indivíduos saudáveis. Foram excluídos dois controles (43 e 44) por apresentarem níveis plasmáticos elevados de IL-6, que mesmo não apresentando nenhuma história de doença aguda ou crônica, não foram considerados como indivíduos saudáveis (Anexo 7).

A média da idade cronológica foi de  $11,1 \pm 7,6$  anos e no grupo controle foi de  $11,6 \pm 6,8$  anos. Não houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,87$ ). Quanto ao escore - Z do peso e da altura, os valores para o grupo FC foram de  $-1,22 \pm 1,09$  e  $-1,08 \pm 1,17$ , respectivamente, significativamente menor que os valores apresentados pelo grupo controle de  $-0,22 \pm 0,74$  e  $-0,33 \pm 0,89$  ( $p<0,05$ ). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao estadiamento puberal e o sexo ( $p > 0,05$ ) (Tabela1).

Doze pacientes (40%) apresentavam peso abaixo do 5º percentil e 11 (36%) apresentaram estatura abaixo do 5º percentil. Quando expresso em escore-Z, 12 pacientes (40%) apresentavam peso abaixo do -1,65 DP e 10 pacientes (33%) apresentavam a altura abaixo do -1,65 DP. Nove pacientes (30%) apresentaram o peso e a altura abaixo do -1,65 DP.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DOS GRUPOS FC E CONTROLE

		<b>GRUPO FC N=30</b>	<b>GRUPO CONTROLE N=42</b>
Sexo #	M:F	17:13	23:19
Idade (meses) §	Média ± DP	130,4 ± 88,8	143,1 ± 83
	Mediana	97,5	111,5
	Limites	61 –449	58 –483
Idade (anos) §	Média ± DP	11,1 ± 7,6	11,6 ± 6,8
	Mediana	8,0	9,25
	Limites	5 –37,4	4,9 – 40,2
Peso (Kg)*	Média ± DP	27,2 ± 13,1	33,8 ± 14,4
	Mediana	24,2	29,7
	Limites	13,4 – 64	17 – 72
Peso escore-Z*	Média ± DP	-1,22 ± 1,09	- 0,22 ± 0,74
	Mediana	-1,17	- 0,21
	Limites	-3,12 – 0,96	-1,61 – 1,78
Estatura (cm)*	Média ± DP	128,6 ± 20,5	140,2 ± 20,3
	Mediana	125,2	137
	Limites	99 –167	107,2 –183,5
Estatura escore-Z*	Média ± DP	-1,08 ± 1,17	-0,33 ± 0,89
	Mediana	- 0,93	- 0,35
	Limites	-3,5 –1,8	-1,99 – 1,94
IMC escore – Z**	Média ± DP	1,13 ± 1,11	- 0,06 ± 0,89
	Mediana	- 1,10	-0,02
	Limites	-3,32 a 1,33	-2,86 a 2,0
Estadiamento puberal#	Pré-Púberes	24	31
	Púberes	6	11

n= tamanho da amostra DP= desvio padrão M= masculino F= feminino

# Qui-Quadrado :  $p > 0,05$

§ Mann Whitney: para idade ,  $p > 0,05$

\* Mann - Whitney: para peso e estatura,  $p < 0,05$

\*\* Mann - Whitney : para IMC,  $p < 0,0001$

A média do escore - Z para o IMC nos pacientes com FC foi de  $-1,13 \pm 1,11$  (variação de  $-3,32$  a  $1,33$ ; mediana  $-1,10$ ), significativamente menor que a média de  $-0,06 \pm 0,89$  (variação de  $-2,86$  a  $2,0$ ; mediana  $-0,02$ ) encontrada no grupo controle ( $p < 0,0001$ ).

## 5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Vinte e sete pacientes do grupo FC (90%) pertenciam à raça caucasiana e 3 pacientes (10%) a outras raças. A idade média ao diagnóstico foi de  $3,5 \pm 3,2$  anos. As principais manifestações clínicas no diagnóstico foram sintomas respiratórios persistentes em 77% dos pacientes, esteatorréia em 67% e déficit pômbero-estatural em 40%. A maioria dos pacientes (63%) apresentou duas ou mais manifestações clínicas ao diagnóstico. A história familiar contribuiu para o diagnóstico em 10% dos casos. O íleo meconial estava presente ao nascimento em 6,6% dos casos (Tabela 2).

TABELA 2- PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS AO DIAGNÓSTICO

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	n (%)
Sintomas respiratórios persistentes	23 (77)
Esteatorréia	20 (67)
Déficit pômbero-estatural	12 (40)
História familiar positiva	3 (10)
Íleo meconial	2 (6,6)

Todos os pacientes apresentavam pelo menos duas determinações de sódio e/ou cloro no suor acima de 60 mmol/L. O estudo genético foi realizado em 19 (63%) pacientes. A mutação DF508 foi encontrada em 15 dos 19 pacientes analisados. Apenas três casos eram homozigóticos. Em três, a mutação DF508 não foi encontrada e em 16 heterozigóticos, poderia estar associada a outra mutação não identificada.

Em cultura de escarro obtida em 25 casos (83,3%) houve desenvolvimento de *Pseudomonas aeruginosa* em 17 casos (68%), *Staphylococcus aureus* em 17 casos (68%) e em 2 casos (8%) houve o crescimento de *Burkholderia cepacia*. Nos 12 meses que precederam a avaliação, 12 pacientes não apresentaram nenhum quadro de exacerbação pulmonar, enquanto 4 apresentaram um episódio, 4 apresentaram duas exacerbações e em 10 ocorreram mais de três.

Vinte e nove pacientes utilizam enzimas pancreáticas e submetem-se a um programa regular para a remoção das secreções pulmonares por meio de fisioterapia respiratória. Vinte e dois utilizavam antibiótico por via inalatória e apenas 10 (33,3%) receberam suporte nutricional suplementar.

### **5.3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR**

Foram avaliados o VEF<sub>1</sub> e a CVF em 22 pacientes com FC que tinham habilidade para realizar a espirometria.

A média do VEF<sub>1</sub> no grupo FC foi de 60,94% do normal. Em 6 pacientes o VEF<sub>1</sub> foi normal, 8 apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo leve, 4 com distúrbio obstrutivo moderado e 4 graves.

A média da CVF no grupo FC foi de 83,26% do normal. Em 15 pacientes a CVF foram normais, 7 apresentaram CVF diminuída (3 leves, 1 moderado e 3 graves).

## 5.4 ESCORE DE SHWACHMAN E KULCZYCKI

O escore foi aplicado pela própria pesquisadora nos critérios de atividade física, exame físico e nutrição. Os “aspectos radiológicos” foram avaliados por médico radiologista. Três pacientes (10%) apresentaram um escore excelente, 10 pacientes (34%) apresentaram escore bom e médio, 4 (13%) apresentaram um escore moderado e 3 (10%) um escore grave. As concentrações plasmáticas de IL-6, leptina e IGF-I foram relacionadas à graduação do escore de Shwachman & Kulczycki. Quanto mais grave a doença e, portanto, menor o escore, houve uma tendência a um aumento progressivo da concentração de IL-6 e diminuição da concentração de leptina e IGF-I, porém não ocorreu diferença significativa entre os grupos (Tabela 3).

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE IGF-I, LEPTINA E IL-6 DE ACORDO COM O ESCORE DE SHWACHMAN & KULCZYCKI.

n	ESCORE DE SHWACHMAN & KULCZYCKI	IGF-I <sup>(1)</sup> ng/mL	LEPTINA <sup>(2)</sup> ng/mL	IL-6 <sup>(3)</sup> pg/mL
3	Excelente	113	2,38	9,03
10	Bom	128,8	2,81	10,29
10	Médio	109	3,16	16,67
4	Moderado	90,75	1,95	18,12
3	Grave	73	1,84	28,06

(1) p=0,45; (2) p=0,24; (3) p=0,20 Teste de Kruskal-Wallis

## 5.5 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

A média em anos da idade óssea das crianças com FC foi de  $7,5 \pm 2,5$  anos, enquanto a média da idade cronológica foi de  $8,5 \pm 2,9$  anos, houve uma diferença significativa ( $p=0,04$ ). No grupo controle, a média em anos da idade óssea foi de  $8,8 \pm 2,9$  anos e a média da idade cronológica foi de  $9,3 \pm 2,5$  anos, também apresentou diferenças significativa ( $p=0,014$ ).

## 5.6 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

### MASSA DE GORDURA CORPORAL

A média da massa de gordura corporal encontrada no grupo FC foi de  $3487 \pm 2769,2\text{g}$  (variação de 568 a 12326 g; mediana 2774), significativamente menor que a média de  $6339,5 \pm 3620,6\text{g}$  (variação de 1775 a 16115g; mediana 5268,5) encontrada no grupo controle ( $p < 0,0001$ ) (Anexo 4).

A diferença persistiu quando os grupos foram divididos pelo sexo, sendo que a média da massa de gordura corporal foi significativamente menor no sexo masculino ( $3048 \pm 2508,5\text{g}$ , variação de 568 a 11071g; mediana 2436) e feminino ( $4061,5 \pm 3084\text{g}$ , variação 986 a 12326g; mediana 3147) nos pacientes com FC em relação ao sexo masculino ( $5764,6 \pm 2884,3\text{g}$ , variação de 1775 a 12669g; mediana 4836) e feminino ( $7035,4 \pm 4331\text{g}$ , variação de 2444 a 16115g; mediana 5511) do grupo controle ( $p = 0,0002$  e  $p = 0,011$ , respectivamente), como ilustra na tabela 4.

Não houve diferença significativa da massa de gordura corporal entre os sexos nos grupos FC e controle ( $p = 0,13$  e  $p = 0,26$ , respectivamente) (Tabela 4).

TABELA 4 - VALORES DE GORDURA CORPORAL (g) NOS GRUPOS FC E CONTROLE DISTRIBUÍDOS EM RELAÇÃO AO SEXO. OS VALORES SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA  $\pm$  DESVIO PADRÃO E MEDIANA.

	N	GRUPO FC <sup>(1)</sup>		N	GRUPO CONTROLE <sup>(2)</sup>		p
		Média $\pm$ DP	Mediana		Média $\pm$ DP	Mediana	
Masculino	17	3048 $\pm$ 2508,5	2436	21	5764,6 $\pm$ 2884,3	4836	0,0002
Feminino	13	7035,4 $\pm$ 4331	5511	19	4061,5 $\pm$ 3084	3147	0,011

(1)  $p = 0,13$ ; (2)  $p = 0,26$  Teste de Mann-Whitney

## MASSA MUSCULAR

A média da quantidade de massa muscular encontrada no grupo FC foi de  $22102,9 \pm 10982g$  (variação de 10897 a 53785g; mediana 19674), significativamente menor que a média de  $26120,5 \pm 11488g$  (variação de 14128 a 56836g; mediana 22555) encontrada no grupo controle ( $p=0,018$ ) (Anexo 4).

Quando dividimos os dois grupos em relação ao sexo, a quantidade de massa muscular foi significativamente menor no sexo feminino (média  $22404,3 \pm 8576,4g$ , variação de 14265 a 39330g; mediana 18483) do grupo controle em relação ao sexo masculino (média  $29190,5 \pm 12806g$ , variação de 14128 a 56836g; mediana 24121) ( $p=0,005$ ). O mesmo não ocorreu no grupo FC onde não houve diferença significativa entre o sexo feminino (média  $19329 \pm 6714g$ , variação de 11954 a 35658g; mediana 15976) e o sexo masculino ( $24223 \pm 13182g$ , variação de 10897 a 53785; mediana 20892) ( $p=0,17$ ) (Tabela 5).

Realizou-se também a análise entre os grupos divididos, por sexo; no sexo masculino do grupo FC a média de massa muscular foi de  $24223,7 \pm 13181g$  (variação de 10897 a 53785g, mediana 20892) significativamente menor que a média de  $29190,5 \pm 12806g$  (variação de 14128 a 56836; mediana 24121) encontrada no grupo controle ( $p=0,024$ ). Porém, o mesmo não ocorreu no sexo feminino com uma média de massa muscular do grupo controle de  $22404,3 \pm 8576,5g$  (variação de 14264 a 39330g; mediana 18483) e no grupo FC de  $19329,5 \pm 6714g$  (variação de 11954 a 35658g; mediana 15976), sem diferença significativa ( $p=0,089$ ), tabela 5.

TABELA 5 - VALORES DE MASSA MUSCULAR (g) NOS GRUPOS FC E CONTROLE DISTRIBUÍDOS EM RELAÇÃO AO SEXO. OS VALORES SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA ± DESVIO PADRÃO E MEDIANA.

	N	GRUPO FC <sup>(1)</sup>		N	GRUPO CONTROLE <sup>(2)</sup>		p
		Média ± DP	Mediana		Média ± DP	Mediana	
Masculino	17	24223 ± 13182	20892	21	29190,5 ± 24121	24121	0,024
Feminino	13	19329 ± 6714	15976	19	22404,3 ± 8576,4	18483	0,089

(1) p=0,17 ; (2) p=0,005 Teste de Mann- Whitney

## 5.7 INQUÉRITO DIETÉTICO

Na tabela , encontram-se representados os valores obtidos do inquérito alimentar de três dias, para o qual estabeleceram-se médias da ingestão calórica bem como adequação com a RDA.

TABELA 6 - REPRESENTAÇÃO DA INGESTÃO CALÓRICA NOS PACIENTES COM FC

	MÉDIA± DP	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
kcal/dia	2455,2 ± 828	2294,3	959,4	4609,8
kcal/Kg/dia	110,6 ± 40	97,1	48,0	217,8
% kcal RDA	98,7 ± 29,5	96,8	44,4	127,8

DP=desvio padrão

RDA= Recommended Dietary Allowances

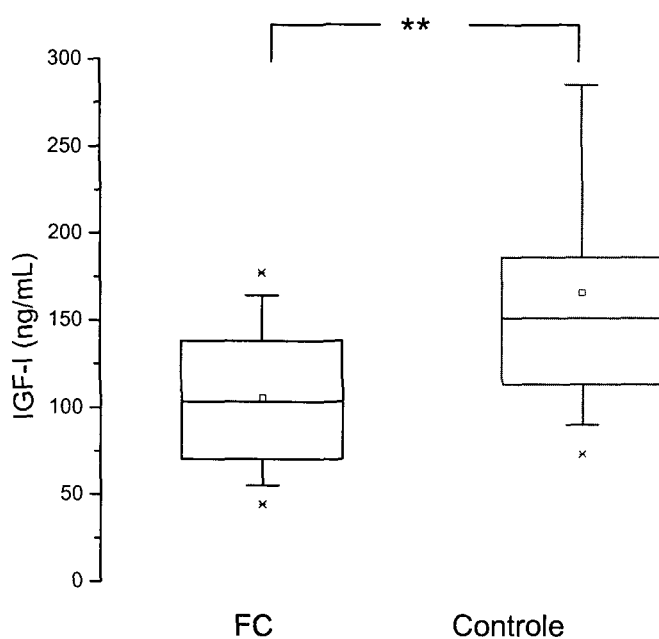
Comparando a média dos três dias da ingestão calórica com a percentagem ideal para portadores de FC que é de 120% da RDA (GREEN *et al.*, 1995; STRANDVIK, 1991; ROULET, 1994; DURIE *et al.*, 1992), obteve-se a média de 98,7% de adequação. Dezesete 17 pacientes (57%) apresentaram média da ingestão calórica acima dos 120% da RDA (Anexo 5).

## 5.8 AVALIAÇÃO HORMONAL

### IGF-I

A concentração média de IGF-I nos pacientes com FC foi de  $105,2 \pm 42,16$  ng/mL (variação de 44 a 177 ng/mL; mediana 96,5), significativamente menor do que a média de  $165,7 \pm 70,71$  ng/mL (variação de 73 a 360; mediana 149,5) encontrada no grupo controle ( $p < 0,0001$ ; figura 1).

FIGURA 1 - NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I EXPRESSO EM ng/mL, NO GRUPO CONTROLE E FC.



LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis.

As linhas verticais indicam o 5.º e 95.º percentis.

Os pontos no interior dos retângulos indicam as medianas.

\*\* $p < 0,0001$

A concentração média de IGF-I nos pacientes do sexo feminino do grupo FC e controle foram de  $120,15 \pm 32,5$  ng/mL (variação de 67 a 169; mediana 125) e  $190,5 \pm 64,1$  ng/mL (variação de 98 a 328; mediana 174) significativamente maior do que a média de  $93,76 \pm 45,9$  ng/mL (variação de 44 a 177; mediana de 82) e  $134 \pm 70,6$  (variação de 73 a 360; mediana 134) observada no sexo masculino, respectivamente ( $p=0,044$ ;  $p=0,0065$ , respectivamente).

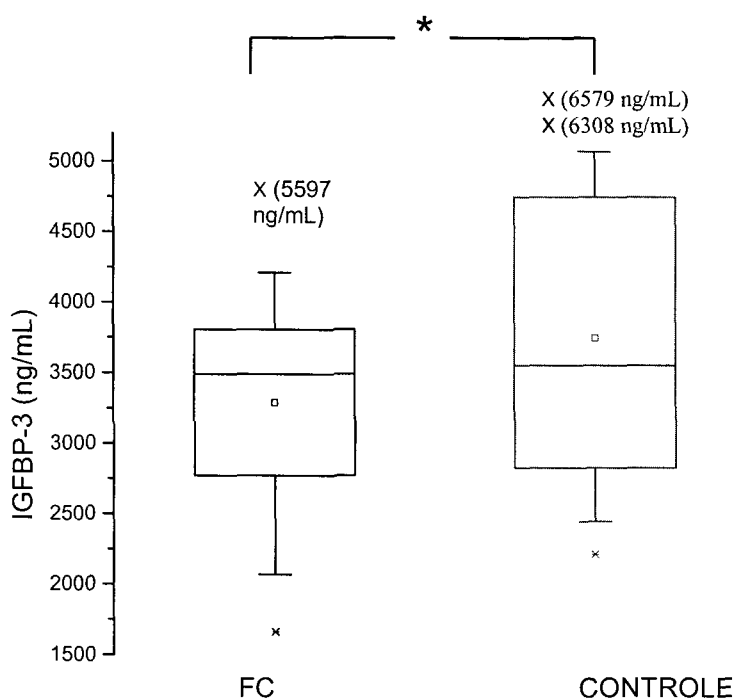
Nos pré-púberes a concentração média de IGF-I nos pacientes com FC e nos controles foi de  $98,3 \pm 41,5$  ng/mL (variação de 44 a 177; mediana 84) e  $136,5 \pm 40,6$  ng/mL (variação de 73 a 223; mediana de 141) significativamente menor que a média de  $132,8 \pm 34,8$  ng/mL (variação de 78 a 172; mediana 134) e  $248 \pm 73,9$  ng/mL (variação de 130 a 360; mediana 223) encontrada nos púberes, respectivamente ( $p=0,035$ ;  $p<0,0001$ , respectivamente).

Nos pacientes até 14 anos, 25 do grupo FC e 36 do grupo controle, a concentração de IGF-I foi apresentada na forma de escore - Z . Nos fibrocísticos a média foi de  $-0,97 \pm 1,31$  (variação de -3,61 a 1,15; mediana -0,79), significativamente menor que a média de  $-0,07 \pm 0,98$  (variação de -1,86 a 1,51; mediana 0,55) verificada nos controles ( $p=0,0016$ ).

## IGFBP-3

A concentração média de IGFBP-3 nos pacientes com FC foi de  $3289,2 \pm 849,9$  ng/mL (variação de 1659 a 5597 ng/mL; mediana 3424,5), significativamente menor do que a média de  $3745,7 \pm 1149,5$  ng/mL (variação de 2206 a 6579; mediana 3539) encontrada no grupo controle ( $p= 0,036$ ; figura 2).

FIGURA 2 - NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGFBP-3, EXPRESSO EM ng/mL, NOS GRUPOS FC E CONTROLE.



LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis.

As linhas verticais indicam o 5.º e 95.º percentis.

Os pontos no interior dos retângulos indicam as medianas.

\*  $p=0,036$

A concentração média de IGFBP-3 nos pacientes do sexo masculino dos fibrocísticos e controles foi de  $2987,2 \pm 796$  ng/mL (variação de 1659 a 4175; mediana 2980) e  $3424,8 \pm 1032$  ng/mL (variação de 2206 a 5725; mediana 3142), foi significativamente menor do que a média de  $3684,1 \pm 890,4$  ng/mL ( variação de 2037 a 5597; mediana de 3491) e  $4134,3 \pm 1190,6$  (variação de 2267 a 6579; mediana 3964) observada no sexo feminino, respectivamente ( $p=0,0154$ ;  $p=0,022$ , respectivamente).

Nos pré-púberes a concentração média de IGFBP-3 nos pacientes com FC foi de  $3222,3 \pm 886,6$  ng/mL (variação de 1659 a 5597; mediana 3358) sem diferença significativa da média de  $3556,6 \pm 920,2$  ng/mL (variação de 2037 a 4660; mediana 3827,5), encontrada nos púberes ( $p=0,21$ ).

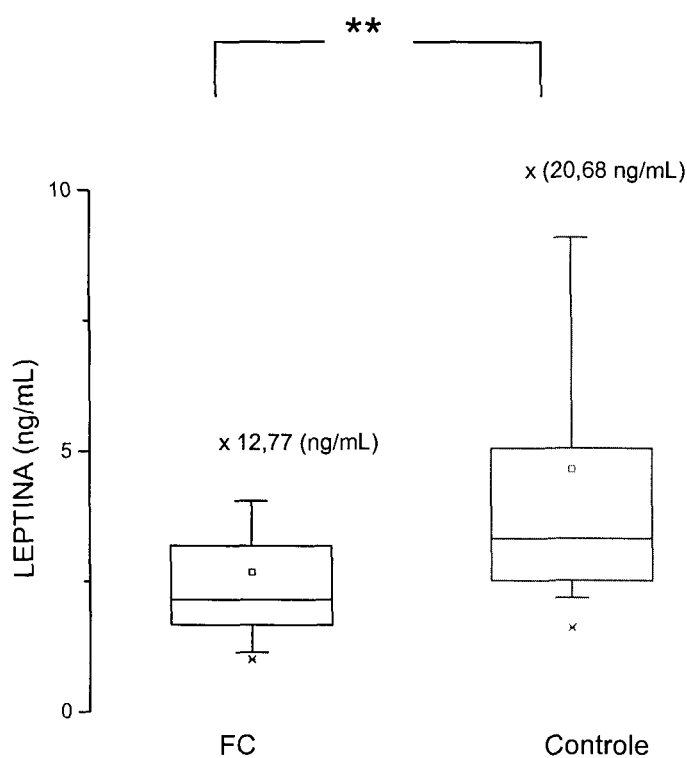
Nos controles, a concentração média de IGFBP-3 nos pré-púberes foi de  $3267 \pm 878,8$  ng/mL (variação de 630 a 2206; mediana de 3111), significativamente menor do que a média de  $5095,2 \pm 621,8$  ng/mL (variação de 4333 a 6579; mediana 4938), identificada nos púberes ( $p < 0,0001$ ).

Em 25 fibrocísticos e 36 controles a concentração de IGFBP-3 foi apresentada na forma de escore-Z. No grupo FC a média foi de  $0,26 \pm 1,36$  (variação de -2,92 a 2,45; mediana 0,75) e não houve diferença significativa da média de  $0,34 \pm 1,30$  (variação de -1,65 a 3,74; mediana 0,28) verificada nos controles ( $p=0,40$ ).

## LEPTINA

A concentração plasmática média de leptina nos pacientes com FC foi de  $2,68 \pm 2,12$  ng/mL (variação de 1 a 12,77 ng/mL; mediana 2,13), significativamente menor do que a média de  $4,66 \pm 3,68$  ng/mL (variação de 1,6 a 20,68; mediana 3,32) no grupo controle (  $p < 0,0001$ ; figura 3).

FIGURA 3 - NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LEPTINA, EXPRESSOS EM ng/mL, NOS GRUPOS CONTROLE E FC.



LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam o 25.º, 50.º e 75.º percentis.

As linhas verticais indicam o 5.º e 95.º percentis.

Os pontos no interior dos retângulos indicam as medianas.

\*\*  $p < 0,0001$

A concentração média de leptina nos pacientes do sexo feminino do grupo FC e controle foi de  $3,5 \pm 2,9$  ng/mL (variação de 1,6 a 12,7; mediana 2,5) e  $6,6 \pm 4,6$  ng/mL (variação de 2,3 a 20,7; mediana 5,0) significativamente maior do que a média de  $2,1 \pm 0,9$  ng/mL (variação de 1 a 4,3; mediana de 1,8) e  $3,0 \pm 1,2$  (variação de 1,6 a 6,8; mediana 2,7) identificada no sexo masculino, respectivamente ( $p=0,009$ ;  $p=0,0002$ , respectivamente).

TABELA 7 - VALORES DE LEPTINA (ng/mL) NOS GRUPOS FC E CONTROLE DISTRIBUÍDOS EM RELAÇÃO AO SEXO. OS VALORES SÃO EXPRESSOS EM MÉDIA  $\pm$  DESVIO PADRÃO E MEDIANA.

	N	GRUPO FC <sup>(1)</sup>		N	GRUPO CONTROLE <sup>(2)</sup>		p
		Média $\pm$ DP	Mediana		Média $\pm$ DP	Mediana	
Masculino	17	$2,1 \pm 0,9$	1,8	21	$3,0 \pm 1,2$	2,7	0,001
Feminino	13	$3,5 \pm 2,9$	2,5	19	$6,6 \pm 4,6$	5,1	0,002

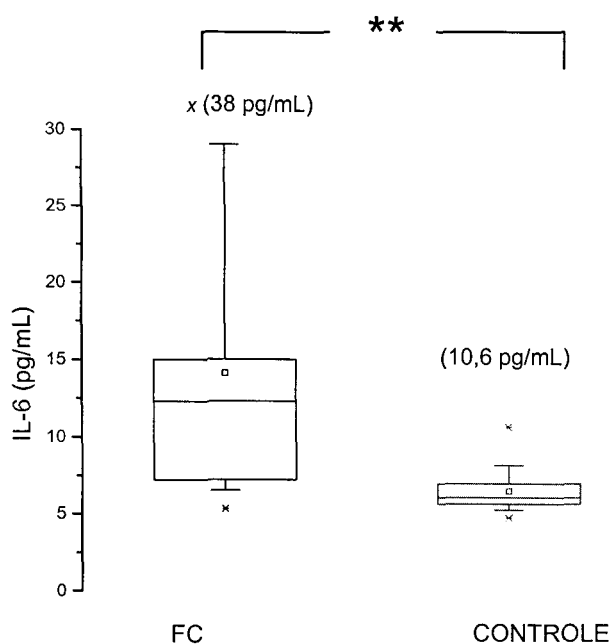
(1)  $p= 0,0002$ ; (2)  $p=0,009$

A concentração média de leptina nos sexos masculino e feminino do grupo controle foi significativamente maior que a média encontrada no grupo FC ( $p=0,001$ ;  $p=0,002$ , respectivamente) (Tabela 7).

## 5.9 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE IL-6

A concentração plasmática da citocina pró-inflamatória IL-6 foi determinada em 30 pacientes com FC e em 39 do grupo controle. A concentração média de IL-6 nos pacientes com FC foi de  $14,1 \pm 9,21$  (variação de 5,3 a 38 pg/mL; mediana 12,05), significativamente maior que a média de  $6,42 \pm 1,37$  pg/mL (variação de 4,7 a 10,6; mediana 6) observada no grupo controle ( $p < 0,0001$ ; figura 4) (Anexo 7).

FIGURA 4 - NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IL-6, EXPRESSO EM PG/ML NOS GRUPOS FC E CONTROLE.



LEGENDA: As linhas horizontais nos retângulos do gráfico indicam

o 25.º, 50.º e 75.º percentis.

As linhas verticais indicam o 5.º e 95.º percentis.

Os pontos no interior dos retângulos indicam as medianas.

\*\*P < 0,0001

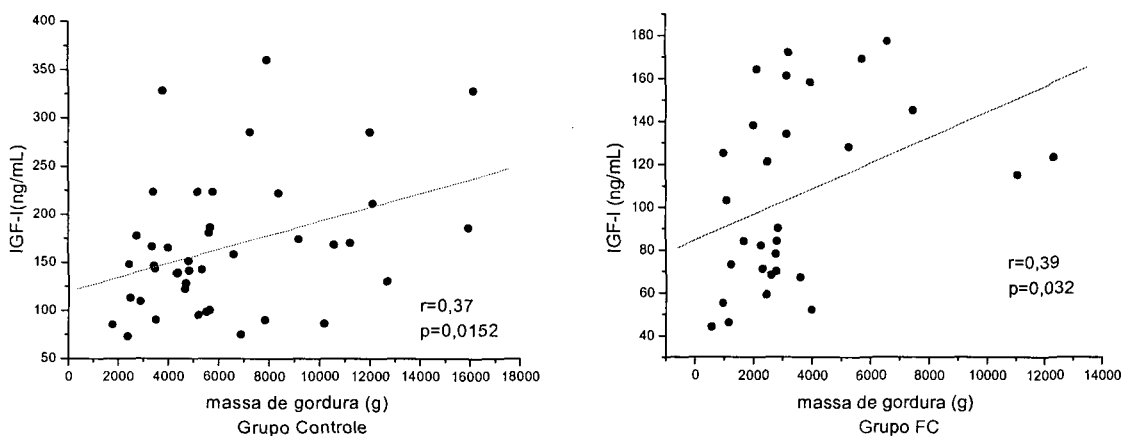
## 5.10 CORRELAÇÕES

Analisaram-se as principais correlações dos níveis de IGF-I, IGFBP-3 e leptina em relação às variáveis estudadas (idade, peso, estatura e IMC, composição corporal, ingestão calórica, função pulmonar e níveis de IL-6) pelo teste não paramétrico de Spearman.

### IGF-I VERSUS VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

No grupo FC uma correlação significativa foi observada entre os níveis de IGF-I expressos em ng/mL, a quantidade de massa gorda ( $r=0,39$ ;  $p=0,032$ ) (Figura 5) e massa muscular ( $r=0,36$ ;  $p=0,04$ ). Não houve correlação com a idade, peso e estatura em escore-Z, IMC, ingestão calórica, função pulmonar, concentração plasmática de IL-6 e leptina (Anexo 8).

FIGURA 5 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I (EXPRESSOSO EM ng/mL) E A QUANTIDADE DE GORDURA CORPORAL NOS GRUPOS CONTROLE E FC.

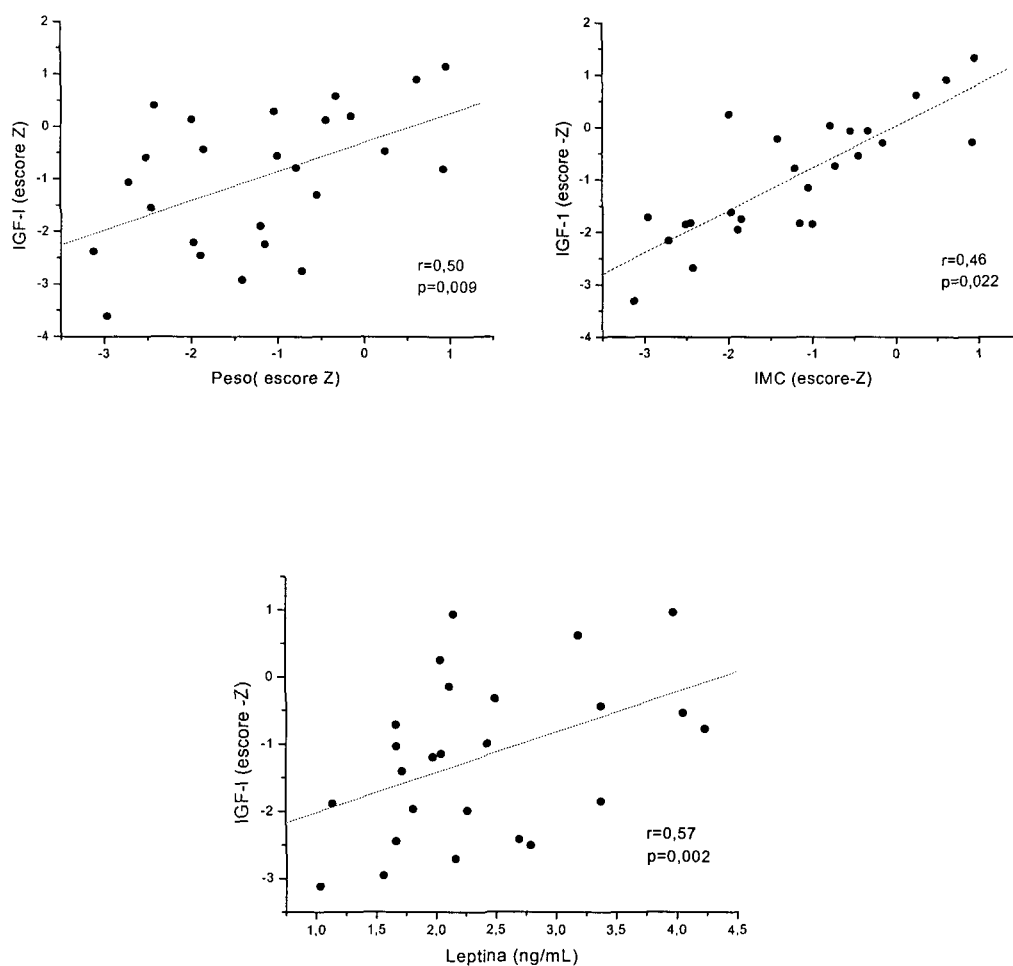


Nos controles além da correlação positiva encontrada entre os níveis de IGF-I e a quantidade de massa gorda ( $r=0,37$ ;  $p=0,015$ ) (figura 5) e massa muscular ( $r=0,47$ ;  $p=0,0017$ ) ocorreu também com a idade cronológica ( $r=0,3$ ;  $p=0,04$ ). Não houve correlação com as demais variáveis (Anexo 8).

Quando os grupos foram divididos em pré-púberes e púberes não foram observadas correlações significativas entre os níveis plasmáticos de IGF-I e o peso, estatura e IMC em escore-Z, tanto nos pacientes com FC como nos indivíduos normais (Anexo 9).

Nos pacientes até 14 anos de ambos os grupos os valores de IGF-I foram transformados em escore-Z utilizando-se valores de referência suecos. Nas crianças com FC observou-se uma correlação significativa entre os níveis de IGF-I expressos em escore-Z e o peso em escore-Z ( $r=0,50$ ;  $p=0,009$ ), o IMC em escore-Z, ( $r=0,46$ ;  $p=0,022$ ) e com a concentração plasmática de leptina (em ng/mL,  $r=0,57$ ;  $p=0,002$ ) (Figura 6). Não houve correlação significativa com a estatura em escore-Z ( $r=0,32$ ;  $p=0,12$ ), com a ingestão calórica ( $r=0,28$ ;  $p=0,16$ ), com a quantidade de massa gorda ( $r=0,27$ ;  $p=0,19$ ), com a massa muscular ( $r=0,20$ ;  $p=0,32$ ) e com a concentração de IL-6 ( $r=0,20$ ;  $p=0,34$ ), (Anexo 11).

FIGURA 6 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I (EXPRESSOS EM ESCORE - Z) E O PESO, IMC (EXPRESSOS EM ESCORE-Z) E A CONCENTRAÇÃO DE LEPTINA NO GRUPO FC.



Nas crianças do grupo controle observou-se correlação significativa entre os valores de IGF-I expressos em escore-Z e a estatura em escore-Z ( $r=0,89$ ;  $p=0,02$ ). Não houve correlação com as demais variáveis (Anexo 11).

### **IGFBP-3 VERSUS VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS.**

No grupo FC os níveis plasmáticos de IGFBP-3, expressos em ng/mL, não apresentaram correlação com as variáveis clínicas e laboratoriais (Anexo 8).

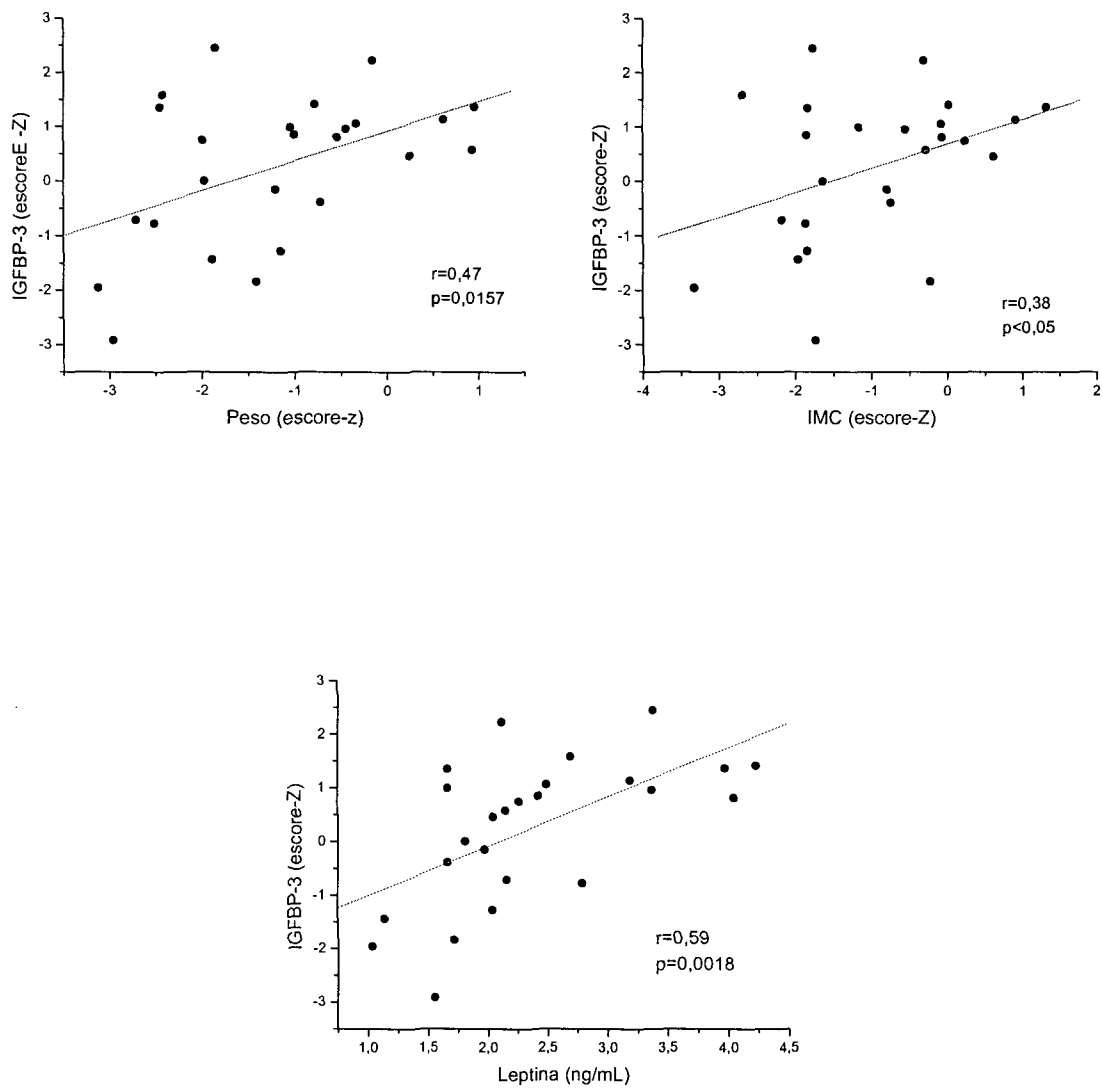
No grupo controle houve uma correlação positiva entre os níveis de IGFBP-3 e a idade cronológica ( $r=0,50$ ;  $p=0,0009$ ), a quantidade de massa gorda ( $r=0,48$ ;  $p=0,0011$ ), e a quantidade de massa muscular (em gramas,  $r=0,53$ ,  $p=0,003$ ). Mas isso não ocorreu com as demais variáveis (Anexo10).

Quando divididos em pré-púberes e púberes ocorreu correlação significativa entre os níveis plasmáticos de IGFBP-3 e o IMC em escore-Z apenas nos pacientes com FC em puberdade ( $r= 0,86$ ,  $p= 0,02$ ). No grupo controle não houve correlação significativa com as variáveis analisadas (Anexo 10).

Os valores de IGFBP-3 dos pacientes até 14 anos foram transformados em escore-Z utilizando-se valores de referência suecos. No grupo FC houve correlação positiva entre os níveis de IGFBP-3 expressos em escore-Z e o peso (em escore-Z,  $r=0,47$ ;  $p=0,0157$ ), o IMC (em escore-Z,  $r=0,38$ ,  $p < 0,05$ ) e com a concentração plasmática de leptina (em ng/mL,  $r= 0,59$ ;  $p= 0,0018$ ) (figura 7). Não ocorreu correlação com as demais variáveis (Anexo 12).

No grupo controle não houve correlação entre os níveis de IGFBP-3 expressos em escore-Z e nenhuma das variáveis clínicas e laboratoriais avaliadas (Anexo 12).

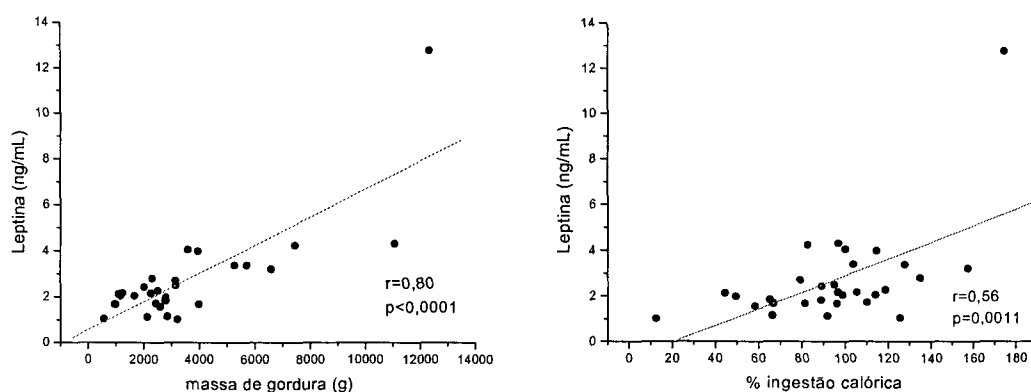
FIGURA 7 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGFBP-3 EXPRESSOS EM ESCORE-Z NO GRUPO FC E O PESO, IMC (EXPRESSOS EM ESCORE-Z) E CONCENTRAÇÃO DE LEPTINA (EXPRESSO EM ng/mL).



## LEPTINA VERSUS VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS.

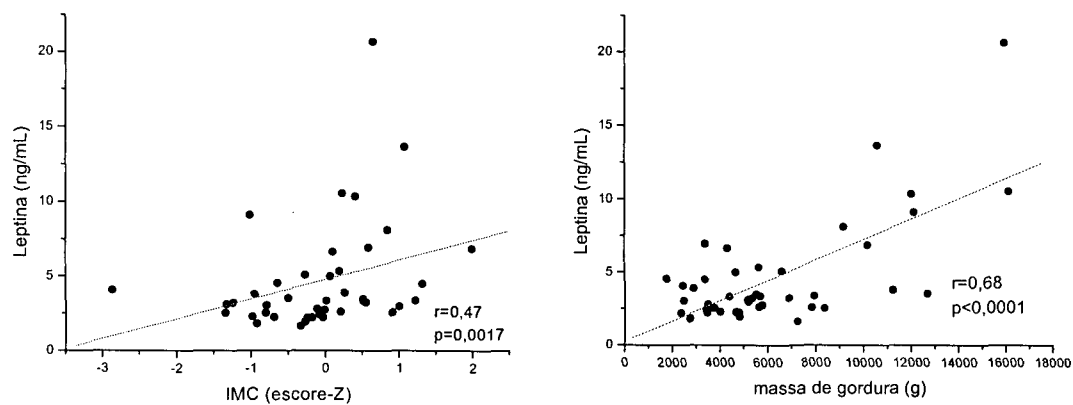
No grupo FC houve uma correlação positiva entre a concentração plasmática e a quantidade de massa de gordura corporal ( $r=0,80$ ;  $p<0,0001$ ) e a ingestão calórica ( $r=0,56$ ;  $p=0,0011$ ) (figura 8). Não foram observadas correlações com as demais variáveis clínicas e laboratoriais (Anexo 8).

FIGURA 8 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LEPTINA E A MASSA DE GORDURA CORPORAL E A INGESTÃO CALÓRICA NO GRUPO FC.



No grupo controle, ocorreu correlação positiva entre os níveis de leptina e a massa de gordura corporal ( $r=0,68$ ;  $p<0,0001$ ) e o IMC (em escore-Z,  $r=0,47$ ;  $p=0,0017$ ) (figura 9). Não houve correlação com as demais variáveis avaliadas (Anexo 8).

FIGURA 9 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LEPTINA O ESCORE-Z DO IMC E A MASSA DE GORDURA CORPORAL NO GRUPO CONTROLE.



## IL-6 VERSUS VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Não houve correlação significativa entre os níveis plasmáticos de IL-6 e nenhuma das variáveis analisadas (Anexo 13).

## 6. DISCUSSÃO

Avanços no tratamento da FC têm resultado em aumento da sobrevida destes pacientes, de 14 anos em 1969 para 28,3 anos em 1994. Contudo, estas crianças e adolescentes apresentam desnutrição e um déficit no crescimento. Nos Estados Unidos, 22,4% dos pacientes com FC apresentam altura abaixo do 5º percentil e 19,4% o peso abaixo do 5º percentil (WILFOND & TAUSSING, 1999).

No Brasil, FARIAS *et al.* (1997) avaliaram os pacientes com FC, em acompanhamento no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da UFPR, e constataram que 28,5% e 19% situavam-se abaixo do terceiro percentil para o peso e estatura, respectivamente.

Neste estudo, 40% dos pacientes estão abaixo do 5º percentil para o peso e 36% para a estatura. Estes achados confirmam que os pacientes com FC apresentam déficit pômdero-estatural, o que pode afetar negativamente o prognóstico geral comprometendo a sobrevida, uma vez que o estado nutricional está diretamente relacionado com à morbidade e mortalidade destes pacientes (RAMSEY *et al.*, 1992; GREEN *et al.*, 1995)

Estudos demonstram que dietas com quantidades liberadas de gordura acompanhadas de aumentos proporcionais dos suplementos de enzimas pancreáticas resultam em um aumento da sobrevivência e do crescimento dos pacientes com FC (SHALON & ADELSON, 1996). De um modo geral, a ingestão calórica dos pacientes com FC costuma ser abaixo do ideal apesar das recomendações.

ADDE *et al.*, (2000) avaliaram o estado nutricional de 74 pacientes com FC e analisaram a repercussão de medidas de intervenção nutricional adotada durante 3,5 anos. Esse grupo de pacientes com FC apresentava desnutrição leve, havendo melhora na antropometria e na aderência ao uso regular de enzimas pancreáticas e de suplementos nutricionais como aconselhamento nutricional realizado.

PADILHA *et al.* (2000) realizaram a avaliação da ingestão calórica por meio de inquérito alimentar de três dias em pacientes com FC e obtiveram uma média de 59% de adequação, resultados que são semelhantes aos de outros estudos (GREEN *et al.*, 1994; STRANDVIK *et al.*, 1991; ROULET *et al.*, 1994; DURIE *et al.*, 1992), porém abaixo do valor recomendado de 150% do RDA.

No presente estudo, considerando a média da ingestão calórica adequada em 120% da RDA, obteve-se uma média de 98,7% de adequação e 57% dos pacientes com FC apresentaram uma média da ingestão calórica acima dos 120% da RDA.

Esses resultados, associados à incidência elevada de baixo peso e estatura, indicam a necessidade de melhor adequação alimentar nos pacientes com FC.

Além dos métodos de avaliação do estado nutricional baseados em peso e altura, a espessura das pregas cutâneas e o índice de massa corporal associados a métodos de registro de ingestão alimentar têm sido amplamente utilizados (MACDONALD, 1996 ; GREEN *et al.*, 1995).

Recentemente, a bioimpedância elétrica (BIA) tem sido sugerida como um método simples, seguro e não invasivo para mensurar a massa muscular, gordura corporal e água corporal total (TOMESZSKO *et al.*, 1994; HOUTKOOOPER *et al.*, 1996; QUIRK *et al.*, 1997), sendo assim mais um método para avaliar o estado nutricional.

AGUIAR *et al.* (1999) compararam os métodos de pregas cutâneas, BIA e DXA na determinação de gordura corporal de pacientes com FC deste Serviço. Não houve diferença entre os valores de gordura corporal obtidas pela DXA e pregas cutâneas. Entretanto, os autores encontraram uma variação de 228% entre os resultados obtidos pela BIA e DXA. Desta forma, a BIA não se mostrou um bom método para a avaliação da composição corporal em pacientes com FC, superestimando a massa de gordura corporal em relação às prega cutâneas e DXA. Os autores concluíram que provavelmente as alterações nos eletrólitos do suor e estado nutricional são os responsáveis por esta alteração na quantidade de massa gorda corporal pela BIA.

A DXA é um método simples, seguro, com baixa exposição à radiação e não invasivo; tem sido empregado em pacientes com FC para a determinação de massa muscular, óssea e de gordura corporal (ROCHAT *et al.*, 1994; HENDERSON & MADSEN, 1999).

A ingestão calórica, a absorção gastrointestinal e a medida do gasto energético são fatores críticos na determinação de um balanço energético. Cada um destes fatores pode estar alterado nos pacientes com FC, porém existe uma dificuldade em determiná-los com acurácia e precisão. Já a massa de gordura corporal pode ser medida rapidamente pela DXA. Em adultos com FC, a avaliação da composição corporal pelo método de DXA demonstrou uma diminuição na massa óssea, na massa muscular e de gordura corporal (CHAN, 1992; GREY *et al.*, 1993; LOHMAN *et al.*, 1996).

De acordo com a literatura, neste estudo houve uma diferença significativa na quantidade de massa muscular e gorda nos grupos FC e controle. Nos pacientes com FC do sexo feminino a massa de gordura corporal foi significativamente menor que a encontrada nos pacientes com FC do sexo masculino e também menor que os valores registrados no grupo controle. Os dados deste estudo reforçam que a DXA é um bom método para a determinação da composição corporal em pacientes com FC.

A desnutrição na FC é consequência não apenas de uma alteração na absorção gastrointestinal, mas também da ingestão calórica inadequada e do aumento do gasto energético decorrente das infecções de repetição (SOUTTER *et al.*, 1986).

O tratamento nutricional intensivo em pacientes com FC tem contribuído para a melhora da função pulmonar, do crescimento e no aumento da sobrevida (LEVY *et al.*, 1985). Contudo, apesar dos avanços no tratamento, muitos pacientes com FC ainda apresentam dificuldade em manter o anabolismo durante os quadros de exacerbação pulmonar.

O IGF-I é um fator de crescimento importante para manter o anabolismo. A produção do IGF-I ocorre na maior parte no fígado e sua concentração no sangue é regulada principalmente pelo hormônio do crescimento. Contudo, outros fatores podem contribuir para a sua regulação, incluindo o estado nutricional, a função hepática e a concentração dos hormônios sexuais (GULER *et al.*, 1987).

LAURSEN *et al.* (1995) identificaram uma concentração diminuída de IGF-I em pacientes com FC. Estes resultados foram confirmados por TAYLOR *et al.* em 1997, que encontraram alterações nas concentrações de IGF-I e IGFBP-3 em pacientes com FC, principalmente nos pacientes com alteração no desenvolvimento puberal.

A diminuição na concentração de IGF-I em pacientes com FC pode ser secundária a uma resistência ao GH (ROSENBLOOM *et al.*, 1997). A forma clássica de resistência ao GH é decorrente de uma alteração primária do receptor de GH. Contudo, a resistência também pode ser secundária a outras causas. A desnutrição é uma causa conhecida de resistência ao GH, que é normalizada após um tratamento com suplementação nutricional (CLEMMONS *et al.*, 1985).

LAURSEN *et al.* (1999) avaliaram 20 pacientes adultos com FC, 10 diabéticos e 10 sem alteração na curva de tolerância à glicose. Não foi encontrada diferença na secreção de GH entre os dois grupos e o grupo controle. Entretanto, os níveis de IGF-I e IGFBP-3 estavam significativamente diminuídos nos pacientes com FC comparados ao grupo controle. Estes dados sugerem uma resistência relativa ao GH. Mais recentemente, SOLIMON *et al.* (2000) reportaram resultados semelhantes.

No presente estudo as concentrações de IGF-I e IGFBP-3 foram significativamente mais baixas do que as encontradas no grupo controle, de acordo com a literatura. Os níveis plasmáticos de IGF-I e IGFBP-3 apresentaram uma correlação positiva somente com as variáveis da composição corporal. Quando estas concentrações foram transformadas em escore-Z nos pacientes até 14 anos, com o objetivo de eliminar as influências da idade, sexo e estadiamento puberal, encontrou-se uma correlação positiva significativa com a concentração de leptina com o peso em escore-Z e IMC em escore-Z. Ao contrário de LAURSEN *et al.* (1995) e TAYLOR *et al.* (1997), não houve correlação entre a altura em escore-Z e a função pulmonar.

Quando divididos os grupos de acordo com o escore de SHWACHMAN & KULCZYCKI, encontrou-se uma tendência de distribuição inversa à gravidade da doença, ou seja, quanto mais grave o escore, menor foi a concentração de IGF-I, porém sem significância estatística.

Os dados do presente estudo, de acordo com a literatura, indicam que a gravidade da doença e a privação nutricional prolongada levam a uma diminuição dos níveis plasmáticos de IGF-I e IGFBP-3, sugerindo um estado de resistência ao GH nestes pacientes. Desta forma, os níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 passam a não se correlacionar com o crescimento e sim com os parâmetros utilizados para avaliar o estado nutricional.

Nos pacientes com FC os níveis de leptina foram significativamente menores que a média encontrada no grupo controle. Concentrações baixas de leptina foram demonstradas em outros estudos com pacientes em condições catabólicas crônicas como a anorexia nervosa, na AIDS, no câncer associado à caquexia e na desnutrição proteico-calórica (GRUNFELD *et al.*, 1996; YARASHESKI *et al.*, 1997; SIMONS *et al.*, 1997; SOLIMON *et al.*, 2000).

No presente estudo, não foram observadas correlação positiva entre o peso ou o IMC em escore-Z e a concentração de leptina no grupo FC. Uma explicação para este fato é que métodos antropométricos utilizados para estimar a quantidade de gordura corporal não refletem a sua quantidade nos fibrocísticos precisamente.

Entretanto, quanto à composição corporal foi avaliada pela DXA, a massa gorda correlacionou-se positivamente com a concentração plasmática de leptina em ambos os grupos. Este fato estende a observação de que a concentração plasmática de leptina, produzida predominantemente nos tecidos adiposos, está fortemente associada com a massa gorda. Esta observação afirma a teoria de que a concentração plasmática de leptina reflete a quantidade de gordura mesmo em doença crônica.

Quando divididos os grupos de acordo com o escore de SHWACHMAN & KULCZYCKI, encontrou-se uma tendência de relação inversa entre a gravidade da doença e a concentração de leptina. Esta tendência pode ser explicada pelo padrão de desnutrição observado nos pacientes com escores de maior gravidade.

Nos pacientes com FC houve também uma correlação positiva entre a quantidade da ingestão calórica e a concentração plasmática da leptina.

Estes achados indicam que nos fibrocísticos com ingestão calórica inadequada, os níveis séricos de leptina refletem uma redução na massa de gordura corporal e conseqüentemente o estado nutricional.

As principais citocina reguladoras do processo inflamatório são a IL-6, TNF- $\alpha$  e a IL-1. Estas citocinas regulam a resposta metabólica e também estão associadas aos principais fatores prognósticos nos pacientes com FC, como a piora da função pulmonar e perda de peso encontrado naqueles com infecção pulmonar crônica (NIXON *et al.*, 1998).

Estudos atuais têm demonstrado que a IL-6 é uma citocina inflamatória mais fácil de ser determinada e de ser detectada no plasma. (ELBORN *et al.*, 1995; HUMBERT *et al.*, 1995; PUREN *et al.*, 1995).

A IL-6 plasmática é produzida por uma variedade de células, como as localizadas nas vias aéreas, interstício pulmonar ou no meio intravascular. Ela é produzida em resposta a vários estímulos, como as endotoxinas bacterianas e hipoxemia (BORDEN & CHIN, 1994). Assim, a sua produção indica que está ocorrendo uma lesão pulmonar como a que se verifica nos pacientes com FC.

Nas infecções agudas, as citocinas são consideradas co-reguladoras do processo inflamatório e catabólico (VAN DER POLL & SAUERWEIN, 1993). Já nos processos crônicos o seu papel não é tão claro como no processo agudo. Não se sabe o quanto desta citocina está envolvida nas alterações sistêmicas que ocorrem nestes pacientes crônicos como a caquexia e perda de peso, apesar da utilização adequada da enzima pancreática e suplementação nutricional.

A concentração de IL-6 no lavado bronco-alveolar (LBA) dos pacientes com FC está significativamente aumentada quando comparado ao grupo controle (NOAH *et al.*, 1997).

NIXON *et al.* (1998) avaliaram a concentração de IL-6 plasmática e no LBA de pacientes com FC e encontraram um aumento significativo em ambos os compartimentos em relação ao grupo controle. Os autores também observaram uma redução da concentração de IL-6 após a utilização de antibioticoterapia nos pacientes com FC. Porém houve uma correlação negativa da função pulmonar com a concentração de IL-6 quando esta foi obtida pelo LBA e não com a concentração plasmática. Os autores concluem que a concentração de IL-6 obtida do LBA reflete um melhor índice de processo inflamatório que o obtido no plasma.

Neste estudo foi determinada a concentração plasmática de IL-6 nos pacientes com FC sem exacerbação pulmonar e comparada ao grupo controle de indivíduos saudáveis. No grupo de pacientes com FC houve uma concentração de IL-6 significativamente maior que no grupo controle.

Como no estudo de NIXON *et al.* (1998) não se encontrou uma correlação significativa de IL-6 plasmática com a função pulmonar, conforme já discutido anteriormente.

Houve uma tendência de aumento na concentração plasmática de IL-6 nos fibrocísticos proporcionalmente à piora do escore clínico de SHWACHMAN & KULCZYCKI, porém sem diferença significativa entre os grupos. Semelhante a DAGLI *et al.* (1992) que avaliaram a correlação entre a concentração plasmática do receptor solúvel da IL-2 em 115 pacientes com FC e não encontraram correlação significativa com o escore de SHWACHMAN & KULCZYCKI nem com a função pulmonar.

Esta observação preliminar de que existe um processo inflamatório persistente nos pacientes com FC sugere que o tratamento precoce com drogas antiinflamatórias pode ser importante para a prevenção da progressão da doença.

Contudo, estudos longitudinais são necessários para estabelecer se as altas concentrações de IL-6 estão associadas a uma deterioração rápida da função pulmonar e se uma intervenção terapêutica precoce tem efeito nas concentrações dos mediadores inflamatórios e no estado clínico nos pacientes com FC.

Estudos experimentais em animais sugerem que citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 interferem negativamente na ação e secreção do IGF-I (LAZARUS *et al.*, 1993; DE BENEDETTI *et al.*, 1997, LEININGER *et al.*, 2000).

A IL-6 inibe, *in vitro*, o efeito anabólico do IGF-I na cartilagem de ratos hipofisectomizados (LAZARUS *et al.*, 1993). Estudos com ratos transgênicos, que produzem altas concentrações de IL-6, mostraram baixos níveis de IGF-I e alteração grave no crescimento (DE BENEDETTI *et al.*, 1997). Neste mesmo estudo, foi administrado anticorpo monoclonal para o receptor de IL-6, revertendo a alteração no crescimento.

Crianças infectadas com o vírus da imunodeficiência humana tipo -1 (HIV -1) também apresentam uma produção aumentada de IL-6 ( De MARTINO *et al.*, 1999), redução dos níveis de IGF-I (LEPAGE *et al.*, 1991; MATARAZZO *et al.*, 1994) e alteração no crescimento linear ( De MARTINO *et al.*, 1994).

De MARTINO *et al.* (2000) avaliaram, em crianças com HIV-1, a correlação entre o crescimento, os níveis de IGF-I e IGFBP-3 e a liberação espontânea de IL-6 pelas células mononucleares periféricas e por estimulação com a fitohemaglutinina. Os autores encontraram uma correlação inversa entre a liberação de IL-6 e a velocidade de crescimento, IGF-I e IGFBP-3. Desta forma, os autores concluíram que a produção aumentada de IL-6 poderia ser o mecanismo responsável pelo crescimento linear alterado encontrado nos pacientes com HIV-1.

Porém, neste estudo apesar dos níveis elevados de IL-6 no plasma, não se encontrou nenhuma correlação com a altura, o IGF-I e IGFBP-3 em escore-Z.

Estes dados sugerem que existe um processo inflamatório, porém o seu significado difere em cada compartimento da análise, plasmático ou no LBA.

Em humanos, existe uma forte correlação entre a concentração plasmática de leptina com a massa de gordura corporal e a sua concentração diminui quando ocorrem perda de peso e diminuição da massa de gordura corporal.

Estudos em animais experimentais sugerem que a concentração de leptina pode ser regulada por citocinas pró-inflamatórias. A administração de IL-1 e TNF- $\alpha$  induziu nestes animais uma profunda anorexia e perda de peso, que estavam associadas com o aumento da concentração de leptina e sua expressão nos tecidos adiposos (GRUNFELD *et al.*, 1996; SARRAF *et al.*, 1997).

BALLINGER *et al.* (1998) avaliaram se havia alguma correlação entre a citocina pró-inflamatória, TNF, a perda de peso e concentração de leptina nos pacientes com doença inflamatória intestinal crônica e HIV. Os pacientes com HIV apresentaram uma massa de gordura corporal significativamente menor que os pacientes com doença inflamatória intestinal crônica e o grupo controle. A concentração de leptina foi significativamente menor no grupo HIV. A concentração plasmática do receptor para TNF estava significativamente elevada no grupo HIV e com doença inflamatória intestinal crônica comparada ao grupo controle, mas não houve nenhuma correlação com a massa gorda ou com a concentração plasmática da leptina. Os autores concluem que não é a leptina o fator responsável pelo quadro de anorexia e desnutrição encontrado nos pacientes com HIV e doença inflamatória intestinal crônica, já que a mesma se encontra em níveis plasmáticos baixos. Além disso, não existe também correlação entre os níveis plasmáticos da citocina pró-inflamatória TNF e a concentração de leptina.

Neste estudo também se pode observar que, apesar de ter sido encontrada uma concentração elevada de IL-6 plasmática, a mesma não se correlacionou com os níveis de leptina nem com a massa gorda.

Estes resultados demonstram que pacientes com FC apresentam uma diminuição da massa gorda e muscular comparado ao grupo controle. A composição corporal nestes pacientes se correlacionou principalmente com os níveis séricos de leptina, e em menor grau com os níveis de IGF-I. Apesar de estar elevada nos pacientes com FC, a IL-6 não se correlacionou com os dados antropométricos e de composição corporal.

## 7. CONCLUSÕES

1. A composição corporal avaliada por meio da DXA demonstrou uma diminuição da massa gorda e muscular nos fibrocísticos em relação ao grupo controle.
2. Os valores plasmáticos de IGF-I, IGFBP-3 e leptina são menores nos pacientes com FC comparados ao grupo controle.
3. Os níveis plasmáticos de leptina, tanto no grupo FC como no grupo controle, apresentaram uma correlação positiva significativa com a massa de gordura corporal, indicando que a leptina é um bom marcador do estado nutricional.
4. Os níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 não apresentaram correlação significativa com a estatura nos pacientes com FC. Entretanto, uma correlação positiva foi encontrada com o IGF-I, peso, IMC e composição corporal. Indicando que nestes pacientes o IGF-I está mais relacionada a nutrição.
5. Os níveis elevados de IL-6 em pacientes com FC refletem um processo inflamatório persistente. Entretanto, não apresentaram correlação com níveis plasmáticos de IGF-I e IGFBP-3 e a composição corporal, indicando que a IL-6 não está relacionada às alterações antropométricas e de composição corporal avaliada neste grupo de pacientes estudados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADDE, F.V.; CARDOSOS, A . L.; RODRIGUES, J. C. Nutritional status of brazilian Cystic Fibrosis patients: role of nutrition education. **XXXVIII Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica, XIV Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica**, Argentina, out. 2000.
- AGUIAR, V.P. *et al.* Avaliação da composição corporal de pacientes com fibrose cística. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 14, sup 1, p. 58-59, 1999.
- ARGENTE, J. *et al.* Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia and bulimia nervosa. **J Pediatr**, v.131, p. 833-838, 1997.
- ARUMUGAN, R. *et al.* Serum leptin and IGF-I levels in cystic fibrosis. **End Res**, v. 24, p. 247-257, 1998.
- BALLINGER, A. *et al.* Plasma leptin in chronic inflammatory bowel disease and HIV: implications for the pathogenesis of anorexia and weight loss. **Clin Sci**, v. 94, p. 479-483, 1998.
- BAZZONI, F.; BEUTLER, B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. **N Engl J Med**, v.334, p. 1717-1725, 1996.
- BELL, S.C. *et al.* Resting energy expenditure and oxygen cost of breathing in patients with cystic fibrosis. **Thorax**, v.51, p.126-131, 1996.
- BELL, S.C. *et al.* Resting energy expenditure during infective exacerbation in cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, A673, 1994.
- BEUTLER, B.; CERAMI, A . Cachectin: more than a tumor necrosis factor. **N Engl J Med** ,v.316, p. 379-385, 1987.
- BLUM, W.F.; BREIER, B.H. Radioimmunoassays for IGFs and IGFbps. **Growth Regul**, v. 4, p.11-19, 1994.
- BOGUSZEWSKI, M. *et al.* Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF- binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. **J Clin Endocrinol Metab**, v.81, p.3902-3908, 1996.
- BORDEN, E.C.; CHIN, P. Interleukin-6: a cytokine with potential diagnostic and therapeutic roles. **J Lab Clin Med**, v. 123, p. 824-829, 1994.
- BREUNINGER L.M. *et al.* Hydrocortisone regulation of interleukin-6 protein production by a purified population of human peripheral blood monocytes. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 69, p. 205-214, 1993.
- CAMPFIELD, L.A. *et al.* Recombinant mouse *ob* protein: evidence for peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science**, v. 269, p.546-549, 1995.
- CANALIS, E. Growth factors and their potential clinical value. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 75, p. 1-4, 1992.

- CHAN, G.M. Performance of dual – energy X-ray absorptiometry in evaluating bone, lean body mass, and fat in pediatric subjects. **J Bone Miner Res**, v. 7, p. 369-374, 1992.
- CLEMMONS, D.R. *et al.* Use of plasma somatomedin-c insulin growth factor-I measurements to monitor the response to nutritional depletion in malnourished patients. **Am J Clin Nutr**, v. 41, p.191-198, 1985.
- COLE, T.J. *et al.* Body mass index reference curves for the UK, 1990. **Arch Dis Child**,v. 73, p.25-29,1995.
- CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION –technical report, Signs and symptoms of pulmonary exacerbation, v. 5, section 1, p.25, 1994.
- DAGLI, E. *et al.* Raised serum soluble interleukin-2 receptor concentrations in cystic fibrosis patients with and without evidence of lung disease. **Arch Dis Child**, v. 67, p.479-481, 1992.
- DAMACENO, N.; KIERTSMAN, B. Fibrose Cística. **Pediatria Moderna** São Paulo, v.31, edição especial, jul, 1995.
- De BENEDETTI, F. *et al.* Interleukin-6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin – like growth factor – I. **J Clin Invest**, v. 99. p. 643-650, 1997.
- De MARTINO. M. *et al.* Interleukin-6 release by cultured peripheral blood mononuclear cells inversely correlates with heigth velocity, bone age, insulin-like growth factor-1, and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in children with perinatal HIV-1 infection. **Clin Immunol**, v. 94, p. 212-218,2000.
- De MARTINO, M. *et al.* Interleukin-6 synthesis and IgE overproduction in children with perinatal human immunodeficiency virus-type-1 infection. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 82, p.212-216,1999.
- De MARTINO, M. *et al.* The Italian register for HIV infection children, features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. **Lancet**, v. 343, p.191-195, 1994.
- De SCHEPPER, J. *et al.* Plasma insulin- like growth factor-I determinations in patients with cystic fibrosis : influence of the nutritional and liver status. **Clin Nutr**, v.11, p. 298-302, 1992.
- DINARELLO, C. A.; WOLFF, S.M. The role of interleukin-1 in disease. **N Engl J Med**, v. 328, p. 106-113, 1993.
- DONOHUE, M. *et al.* Oxygen consumption of the respiratory muscles in normal and in malnourished patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Respir Dis**. v. 140, p. 388-391, 1989.
- DURIE, P.R. Nutrition. **Brit Med Bulletin**, v. 48, p. 823-847,1992.
- ELBORN, J.S.; BELL, S.C. Nutrition and survival in cystic fibrosis. **Thorax**, v.51, p. 971-972, 1996.
- ELBORN, J.S. *et al.* Inflammatory responses prior to death in cystic fibrosis. **Respir Med**. v. 87, p. 603-607, 1993.

- ELBORN, J.S. *et al.* Tumor necrosis factor, resting energy expenditure and cachexia in cystic fibrosis. **Clin Sci**, v. 85, p. 563-568, 1993.
- ELBORN, J.S. *et al.* Can tumoral necrosis factor- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) be reliably measured in blood. **Pediatr Pulmonol**, v. 19, p. 226-230, 1995.
- ELLIS, K.J.; NICOLSON, M. Leptin levels and body fatness in children: effects of gender, ethnicity, and sexual development. **Pediatr Res**, v.42, p. 484-488, 1997.
- FARIAS, L. *et al.* Aspectos clínicos da Fibrose Cística. Experiência no Hospital de Clínicas da UFPR, 1980-1996. **Pediatria (São Paulo)**, v.19, p. 241-248, 1997.
- FARTHING, M.J.G.; BALLINGER, A.B. Anorexia and cytokines in the acute phase response to infection. **45 ° Nestlé Nutrition Workshop**, Thailand, 1999.
- FITZSIMMONS, S.C. The changing epidemiology of cystic fibrosis. **J Pediatr**, v. 122, p. 1-9, 1993.
- FORNARI, M.N. *et al.* Pre- and post- treatment serum levels of cytokines IL1 $\beta$ , IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease: Are they related to the associated osteopenia? **Am J Gastroenterol**, v. 93, p. 413-418, 1998.
- FRIED, M.D. *et al.* The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. **J Pediatr**, v. 119, p. 913-916, 1991.
- GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **N Engl J Med**, v. 340, p. 448-454, 1999.
- GASKIN, K.J. *et al.* Nutritional status, growth and development in children undergoing intensive treatment for cystic fibrosis. **Acta Paediatr Scand. suppl** 336, p. 106-110, 1990.
- GIMBAUD, R. *et al.* Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. **Am J Gastroenterol**, v. 93, p. 2397-2404, 1998.
- GIRASOLE, G. *et al.* 17  $\beta$ - Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts *in vitro*: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect os estrogens. **J Clin Invest**, v. 89, p. 883-891, 1992.
- GOODCHILD, M.C.; WATSON, E. Diagnostic Methods and Screening. In: HODSON ME, GEDDES DM. **Cystic Fibrosis**, London, Chapman & Hall Medical, 1<sup>o</sup> ed, 179-212, 1995.
- GRANT, D.B. *et al.* Reduced sulfation factor in undernourished children. **Arch Dis Child**, 48, p. 597, 1973.
- GREEN, M.R. *et al.* Nutritional management of the infant with cystic fibrosis. **Arch Dis Child**, v.72, p. 452-456, 1995.
- GREULICH, W.W.; PYLE, S.I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2<sup>o</sup>ed, Stanford, Stanford University Press, 1959.
- GREY, A.B. *et al.* Bone mineral density and composition in adult patients with cystic fibrosis. **Thorax**, v. 48, p. 589-593, 1993.
- GRUNFELD, C.; FEINGOLD, K.R. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med**, v. 327, p. 329-337, 1992.

- GRUNFELD, C. *et al.* Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the *ob* gene product, in hamsters. **J Clin Invest**, v. 97, p. 2152-2157, 1996.
- GRUNFELD, C. The pathogenesis of wasting in AIDS : lessons for cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**, suppl 10, p. 120-121, 1994.
- GULER, H.; ZAPF, J.; FROESCH, E.R. Short-term effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. **N Engl J Med**, v.317, p.137-140, 1987.
- HENDERSON, R.C.; MADSEN, C.D. Bone mineral content and body composition in children and young adults with cystic fibrosis. **Pediatr Pulmonol**, v. 27, p. 80-84, 1999.
- HINTZ, R.L. *et al.* Plasma somatomedin and growth factor hormone values in children with protein-calorie malnutrition. **J Pediatr**, v. 92, p. 153-156, 1978.
- HOPKINS, R.L. Nutritional management of children with cystic fibrosis. In: SUSKIND RM & SUSKIND L. **Pediatric Nutrition**, New York, Raven Press, 2<sup>o</sup> ed, p.375-382, 1993.
- HOUTKOOPER, L.B. *et al.* Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. **Am J Clin Nutr**, v.64, p.4365-4385,1996.
- HUDSON, V.L.; GUILL, M.F. New developments in cystic fibrosis. **Pediatr Annals**, v.27, p. 515-520, 1998.
- HUMBERT MO, *et al.* Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. **Am J Respir Crit Care Med** v.151, p.1628-1631,1995.
- JELALIAN, E. *et al.* Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis; A meta analysis. **J Pediatr**, v.132, p. 486-492, 1998.
- JUUL, A. *et al.* Serum insulin- like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 78, p. 744-752, 1994.
- KLEIN, S. *et al.* Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. **Diabetes**, v.45, p. 984-987, 1995.
- LAURSEN, E.M. *et al.* Diminished concentrations of insulin-like growth factor I in cystic fibrosis. **Arch Dis Child**, v.72,p.494-497,1995.
- LAURSEN, E.M. *et al.* Normal spontaneous and stimulated GH levels despite decreased IGF-I concentrations in cystic fibrosis patients. **Eur J Endocrinol**, v. 140, p. 315-321,1999.
- LAZARUS, D. *et al.* Insulin-like growth factor-1 activity is inhibited by interleukin-1 $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and interleukin-6. **Lymphokine Cytokine Res**, v. 12, p. 219-223, 1993.
- LEE, J.A . *et al.* Somatomedin activity in cystic fibrosis and reserpinized rats: possible explanation for growth retardation. **Ann Clin Lab Sci**, v. 10, p. 227-233, 1980.

- LEININGER, M. T.; et al. Leptin expression is reduced with acute endotoxemia in the pig: correlation with glucose, insulin, and insulin-like growth factor-I (IGF-I). **J Interferon Cytokine Res**, v. 20, p. 99-106, 2000.
- LEPAGE, P. et al. Clinical and endocrinology manifestations in perinatally human immunodeficiency virus type-1 infected children aged 5 years or older. **Am J Dis Child**, v. 145, p. 1248-1251, 1991.
- LEVY, L.D. et al. Effects of longterm nutritional rehabilitation on body composition and clinical status in malnourished children and adolescents with cystic fibrosis. **J Pediatr**, v. 107, p. 225-230, 1985.
- LOHMAN, T. Dual energy X-ray absorptiometry. In: ROCHE, A . F.; HEYMSFIELD S. B.; LOHMAN, T. G. **Human Body Composition**. USA: Human Kinetics, p.63-78, 1996.
- MACDONALD, A . Nutritional management of cystic fibrosis. **Arch Dis Child**, v.74, p.81-87, 1996.
- MATARAZZO, P. et al. Growth impairment, IGF-I hyposalivation and thyroid dysfunction in children with perinatal HIV-1 infection. **Acta Paediatr**, v. 83, p. 1029-1034, 1994.
- MOHAMED-ALI, V. et al. . Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor -  $\alpha$ , *in vivo*. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, p. 4196-4200, 1997.
- MORRAL, N. et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation (DF508) in european populations. **Nat Genet**, v.7, p.169-175,1994.
- MURPHY, J.L. et al. Energy content of stools in normal healthy controls and patients with cystic fibrosis. **Arch Dis Child**, p. 495-506,1991.
- NCHS - NCHS growth curves for children birth - 18 years. United States, Vital and Health Statistics. Series 11, n. 165, 1977.
- NIXON, L.S. et al. Circulating immunoreactive interleukin-6 in cystic fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, p. 1764-1769,1998.
- NOAH, T.L. et al. Nasal and bronchoalveolar lavage fluid cytokines in early cystic fibrosis. **J Infect Dis**, v. 175, p.638-647, 1997.
- NORMAN, D. et al. Plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  in cystic fibrosis. **Thorax**, v. 46, p.91-95, 1991.
- ORBAN, Z. et al. The differential effect of food intake and  $\beta$ -adrenergic stimulation on adipose-derived hormones and cytokines in man. **J Clin Endocrinol Metab**. v.84, p. 2126-2133, 1999.
- PADILHA, T.M.K. et al. Fibrose cística: influência do estado nutricional sobre a qualidade de vida. **Pediatria (São Paulo)**, 2000 (no prelo).
- PAPANICOLAOU, D.A. et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. **Am J Physiol**, v. 271, p. 601- 605, 1996.

- PAPANICOLAOU, D.A.; VGONTZAS, N.A. Interleukin-6: The endocrine cytokine. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, p. 1331-1332, 2000.
- PEDERSEN, P.S.; KASTRUP, K.W. Somatostatin in cystic fibrosis. **Acta Paediatr Scand**, v. 72, p. 757-758, 1983.
- PENCHARZ, P.; DURIE, P. Nutritional management of cystic fibrosis. **Ann Rev Nutr**, v.13, p.111-136, 1993.
- PEREIRA, C. A . C. *et al.* I Consenso Brasileiro sobre Espirometria 1996. **J Pneumol**, v.22, p.105-164, 1996.
- POLGAR, G.; PROMODHAT, V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, p. 105-145, 1971.
- PUREN, A .J. *et al.* Patterns of cytokine in community-acquired pneumonia. **Chest**, v. 107, p. 1342-1349,1995.
- QUIRK, P.C. *et al.* Evaluation of bioelectrical impedance for prospective nutritional assessment in cystic fibrosis. **Nutrition**, v.13, p.412-416, 1997.
- RAMSEY, B.W.; FARRELL, P.M.; PENCHARZ, P.; and the Consensus Committee: Nutritional assessment and management in cystic fibrosis. **Am J Clin Nutr**, v. 55, p. 108-116,1992.
- RAPPAPORT, R. *et al.* Somatomedin activity and growth hormone secretion. Changes related to body weight in anorexia nervosa. **Acta Paediatr Scand**, v. 67, p. 37-41, 1980.
- RASKIN, S. *et al.* Diversas frequências da mutação DF508 na Fibrose Cística em três estados do Brasil e a relação genótipo/fenótipo . **J Pneumol**, v. 17, suppl. 1,p.7,1991.
- Recommended Dietary Allowances. Revised, 1989. In: **The Merck Manual** 16 th ed., p.938-939,1992.
- REIS, F,J.C.; DAMACENO, N. Fibrose Cística, **J Pediatr ( Rio J.)**, v.74(s1), p. 276-294, 1998.
- REITER, E.O.; ROSENFELD, R.G. Normal and aberrant growth. In: WILSON JD, FOSTER DW, KRONENBERG HM, LARSEN PR. **Williams Textbook of Endocrinology**, 9<sup>o</sup> ed, Philadelphia, ed. W. B. Saunders Company, p.1427-1625, 1998.
- RIORDAN, J.R. *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, v.245,p.1066-1072,1989.
- ROCHAT, T, *et al.* Body composition analysis by dual - energy X – ray absorptiometry in adults with cystic fibrosis. **Chest**, v. 106, p. 800-805, 1994.
- ROLLAND-CACHERA, M.F. *et al.* Body mass index variations-centiles from birth to 87 years. **Eur J Clin Nutr**, v. 45, p. 13-21,1991.
- ROLLAND-CACHERA, M.F. *et al.* Adiposity indices in children. **Am J Clin Nutr**. v. 36, p. 178-184, 1982.

- ROSENBAUM, M. *et al.* Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentration of leptin. **J Clin Endocrinol Metab.** v.81, p. 3424-427, 1996.
- ROSENBAUM, M. *et al.* Effects of weight on plasma leptin concentrations and energy expenditure. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, p. 3647-3654, 1997.
- ROSENBLOOM, A.L. *et al.* Definition and classification of growth hormone insensitivity. **Pediatr Clin North Am**, v. 44, p. 423-442, 1997.
- ROSENFELD, R.G. *et al.* Demonstration of normal somatomedin concentrations in cystic fibrosis. **J Pediatr**, v. 99, p. 252-254, 1981.
- ROSENSTEIN, B.J.; CUTTING, G.R. The diagnosis of cystic fibrosis : a consensus statement. **J Pediatr**, v.132, p. 589-595, 1998.
- ROZOV, T. Mucoviscidose (Fibrose Cística do Pâncreas). In: ROZOV, T. **Doenças Pulmonares em Pediatria: Diagnóstico e Tratamento**, São Paulo: Editora Atheneu, p.443-459, 1999.
- ROULET, M. Protein-energy malnutrition in cystic fibrosis patients. **Acta Paediatr**, v. 43, p. 43-48, 1994.
- SARRAF, P. *et al.* Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels : potential role in inflammatory anorexia **J Exp Med**, v. 185, p. 171-175, 1997.
- SHALON, L.B.; ADELSON, J.W. Cystic Fibrosis – Gastrointestinal complications and gene therapy. **Pediatr Clin North Am**, v. 43, p. 157-196, 1996.
- SHWACHMAN, H.; KULCZYCKI, L.L. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. **Am J Dis Child**, v. 96, p. 6-15, 1958.
- SIMONS, J.P. *et al.* Plasma concentration of total leptin and human lung-cancer-associated cachexia. **Clin Science**, v.93, p.273-277, 1997.
- SISCRES – Sistema para análise de dados antropométricos, Centro de Investigação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.
- SOLIMAN, A . T. *et al.* Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. **Metabolism**, v. 49, p. 819-825, 2000.
- SONTI, G. *et al.* Anorexia induced by cytokine interactions at pathophysiological concentrations. **Am J Physiol**, v. 270, p. R1394-1402, 1996.
- SOUTTER L.V. *et al.* Chronic undernutrition/growth retardation in cystic fibrosis. **Clin Gastroenterol Nurtr**, v.15, p.137-155, 1986.
- SPICHER, V. *et al.* Assessment of total energy expenditure in free-living patients with cystic fibrosis. **J Pediatr**, v.118, p. 865-872, 1991.
- STRANDVIK, B. Nutritional management of cystic fibrosis. **Annals Nestlé**, v. 49, p.38-46, 1991.

- SUTER, S. *et al.* Correlation between tumor necrosis factor- $\alpha$  and granulocyte elastase -  $\alpha_1$  - antiproteinase inhibitor complexes in the plasma of patients with cystic fibrosis. **Am Rev Respir Dis**, v. 140, p. 1640-1644, 1989.
- TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H.; TAKAISHI, M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children. **Arch Dis Child**, v.41, p. 454-471, 1966.
- TAYLOR, A.M. *et al.* Nutritional supplementation in cystic fibrosis: are all patients candidates for aggressive therapy? **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 27, p. 120-121, 1998.
- TOMEZSKO, J.L. *et al.* Body composition of children with cystic fibrosis with mild clinical manifestations compared with normal children. **Am J Clin Nutr**, v.59, p. 123-128, 1994.
- TOMEZSKO, J.L. *et al.* Energy expenditure and genotype of children with cystic fibrosis. **Pediatr Res**, v. 35, p. 451-460, 1994.
- TRACEY, J.K.; CERAMI, A. Tumor necrosis factor in the malnutrition (cachexia) of infection and cancer. **Am J Trop Med Hyg**, v. 47, p. 2-7, 1992
- TREZISE, A.E.O.; BUCHWALD, M. *In vivo* cell-specific expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. **Nat London**, v.353, p.434-437, 1991.
- VAISMAN, N. *et al.* Energy expenditure of patients with cystic fibrosis. **J Pediatr**. v. 111, p. 496-500, 1987.
- VAN DER POLL, T.; SAUERWEIN, P. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : its role in metabolic response to sepsis. **Clin Sci**, v. 84, p. 247-256, 1993.
- WILFOND, B.S.; TAUSSING, L.M. Cystic Fibrosis: General Overview. In: TAUSSING, L.M.; LADAU, L. I. **Pediatric Respiratory Medicine**, St Louis, Missouri: Mosby; p.982-990, 1999.
- YARASHESKI, K. *et al.* Serum leptin concentrations in human immunodeficiency virus infected men with low adiposity. **Metab Clin Exper**, v.46, p.303-305, 1997.
- ZEMEL, B.S. *et al.* Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutrition status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. **Pediatr Res**, v.40, p. 578-586, 1996.

**ANEXO 1**

Curitiba, 01 de dezembro de 1999.

Ilmo (a) Sr. (a)  
Dra. Tsukiyo Obu kanoi  
Departamento de Pediatria

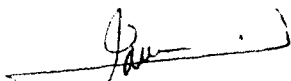
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “**RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA E IGF-I COM O ESTADO CLÍNICO E NUTRICIONAL NA FIBROSE CÍSTICA**” está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde. O referido projeto, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em reunião realizada no dia 30 de novembro de 1.999.

Sendo o que se apresenta para o momento, subscrevo-me,

Atenciosamente



**Prof. Dr. Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em  
Seres Humanos do Hospital de Clínicas - UFPR

Curitiba, 30 de agosto de 2.000.

Ilmo (a) (s) Sr. (a)( s)  
Dr. Tsukiyo Obu kamoi  
Departamento de Pediatria  
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que a **Emenda I** do Projeto de Pesquisa intitulado **“RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA E IGF-I COM O ESTADO CLÍNICO E NUTRICIONAL NA FIBROSE CÍSTICA”** está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde.

O referido projeto **Protocolo CEP-HC nº 194-078/99-11**, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em reunião realizada no dia 8 de agosto de 2.000.

Sendo o que se apresenta para o momento, subscrevo-me,

Atenciosamente



**Prof. Dr. Renato Tambara Filho**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em  
Serres Humanos do Hospital de Clinicas – UFPR

## ANEXO 2 - IDENTIFICAÇÃO DO GRUPO CONTROLE

<b>N</b>	<b>NOME</b>	<b>IDADE ANOS</b>	<b>PESO kg</b>	<b>ESTATURA cm</b>
1	GS	9,3	29,5	136
2	MEP	9	28	130,5
3	ACS	8,1	22,2	117
4	LC	8,6	23	119,8
5	AFDGA	10,3	31,6	138,5
6	ACCF	6,4	19,5	116,5
7	LM	5,4	23,7	115,9
8	SSB	9,7	35,3	140,5
9	DSS	7,2	27,5	125
10	JP	7,9	24,1	124
11	JC	8,4	22,4	117
12	WS	8,9	25,8	128,5
13	EPR	7,9	19	127
14	MCP	8,1	23,5	129,4
15	RG	9,9	31,2	141,5
16	JNP	10,3	31,6	136,7
17	DLS	8,7	30,6	134,2
18	GDGA	6	19,5	117,5
19	OPR	13,1	31,2	140,2
21	AV	6,9	22	114
22	DS	8,8	25	125,5
24	VRD	7,8	28	123,6
25	RES	11,4	30	140
26	ECJ	9,4	27	130
27	RRF	4,9	17	107,2
28	JGR	8,8	24	123,2
29	WMC	8,2	27	127
30	LFS	9,2	31	132
31	ELM	8,2	31,3	124,5
32	FAS	12	35	145
31	CAR	40,2	72	180
32	AFZ	28,9	71	183
33	TTT	25,3	59	170
34	AA	21,3	50	160
35	PP	21	58	160
36	PYK	10,4	35	138
37	VB	14,7	60	183,5
38	BA	9,4	26	135
39	PMK	12,1	32	140
40	FP	15,5	55	163
41	RR	14,4	54	160
42	LP	14,8	52,2	155

## ANEXO 3 - IDENTIFICAÇÃO GRUPO FC

	<b>NOME</b>	<b>IDADE ANOS</b>	<b>PESO kg</b>	<b>ESTATURA cm</b>
1	LC	7,3	21,4	121
2	LEC	27,8	60,9	172,2
3	KM	8,4	17	118
4	LRR	6	23,5	116
5	LK	5,4	18	109,2
6	FM	6,6	25	128,5
7	LH	6,8	19,5	120
8	RB	12,9	30,8	146,5
9	LS	9,2	26	132
10	AS	6	15	105
11	CS	8,7	22,5	124
12	NH	10,1	27,6	141
13	REC	11,3	25	133
14	HM	5,8	21	113
15	DP	37,4	64	167
16	JS	10,8	27	129,5
17	IP	7,7	27,3	126,5
18	MR	11,7	27,5	136,7
19	KLK	6,6	18,3	115
20	LK	5	13,4	99
21	CNI	14,8	31	139,5
22	AS	21,3	50	164
23	KB	6,3	19,3	112
24	RNI	15,5	35,8	155
25	CS	6,5	15	106,1
26	SL	26,3	50	165,5
27	MM	11,4	33,7	138,5
28	HDH	6,9	14,5	109
29	GK	6,6	19,5	116
30	FLB	6,8	16,1	100,6

## ANEXO 4 - RESULTADO DA DXA NO GRUPO CONTROLE E FC

<b>GRUPO CONTROLE</b>			
<b>N</b>	<b>NOME</b>	<b>MASSA GORDA (g)</b>	<b>MASSA MUSCULAR (g)</b>
1	GS	4803	24488
2	MEP	2887	23291
3	ACS	4336	17176
4	LC	5681	18170
5	AFDGA	5769	23899
6	ACCF	2489	16083
7	LM	3369	19391
8	SSB	5198	28602
9	DSS	9178	18483
10	JP	3480	20304
11	JC	5629	16699
12	WS	2388	22946
13	EPR	2444	16074
14	MCP	5339	17462
15	RG	4836	25456
16	JNP	5635	25253
17	DLS	6892	22123
18	GDGA	4012	14265
19	OPR	2759	27815
21	AV	5511	15676
22	DS	3435	20665
24	VRD	10582	15957
25	RES	4691	24121
26	ECJ	6591	18947
27	RRF	1775	14128
28	JGR	3504	19676
29	WMC	4396	20343
30	LFS	7837	22164
31	ELM	10186	18573
32	FAS	4664	29281
31	CAR	12669	56719
32	AFZ	11219	56836
33	TTT	8372	47714
34	AA	12116	36443
35	PP	16115	39330
36	PYK	3401	24473
37	VB	7255	53822
38	BA	5168	20342
39	PMK	3766	26248
40	FP	15940	35543
41	RR	12006	38919
42	LP	7936	43163

GRUPO FC			
n	NOME	MASSA DE GORDURA (g)	MASSA MUSCULAR (g)
1	LC	5272	15976
2	LEC	3216	53785
3	KM	3156	13092
4	LRR	3964	19190
5	LK	1092	15976
6	FM	2255	20892
7	LH	1160	16368
8	RB	2850	26066
9	LS	3987	21190
10	AS	955	13190
11	CS	2785	18193
12	NH	2010	22882
13	REC	2794	21363
14	HM	1664	17286
15	DP	11071	50145
16	JS	2436	23034
17	IP	6600	20158
18	MR	5714	20638
19	KLK	986	15003
20	LK	2323	10897
21	CNI	2601	26220
22	AS	12326	35658
23	KB	3147	15190
24	RNI	2763	27243
25	CS	1242	12464
26	SL	2129	46302
27	MM	7455	24433
28	HDH	568	13253
29	GK	3595	15045
30	FLB	2498	11954

## ANEXO 5 - INGESTÃO CALÓRICA DOS PACIENTES COM FC

IDENTIFICAÇÃO	INGESTÃO cal DIA 01	INGESTÃO cal DIA 02	INGESTÃO cal DIA 03	INGESTÃO MÉDIA CAL	RDA %
LC	2081,21	2351,33	4771,24	3067,9	127,8
LEC	4459,54	4079,76	4541,79	4360,3	125,2
KM	1892,76	1677,64	2146,93	1905,7	79,4
LRR	2496,09	1999,06	2941,67	2478,9	114,7
LK	660,34	1036,28	1181,64	959,4	44,4
FM	2225,03	2045,31	2563,37	2277,9	105,4
LH	2505,52	2349,97	2542,86	2466,1	114,1
RB	1904,95	2151,67	1917,38	1991,3	66,3
LS	3104,89	1883,67	1943,88	2310,8	96,2
AS	1891,27	1175,42	1266,92	1444,5	66,8
CS	1507,83	1044,56	1005,79	1186,0	49,4
NH	2792,93	1364,46	2257,27	2138,2	89,1
REC	2778,63	2845,47	2375,77	2666,6	88,8
HM	2178,94	2249,99	1974,14	2134,3	98,8
DP	3055,85	4643,22	2420,44	3373,1	96,9
JS	2349,35	2806,28	2779,52	2645,0	110,2
IP	3442,67	3405,59	4494,52	3780,9	157,5
MR	3419,1	2561,98	2253,07	2744,7	103,9
KLK	1484,19	1655,86	2138,99	1759,6	81,4
LK	2959,11	3102,04	2696,37	2919,1	135,1
CNI	1791	1514	1946	1750,3	58,3
AS	3881,81	5789,38	4158,39	4609,8	174,6
KB	2348,65	2219,25	1584,17	2050,6	94,9
RNI	1817	1379	1966	1720,6	65,1
CS	2533	2300	1430	2087,6	96,6
SL	3498,35	3563,41	2526,19	3195,9	91,8
MM	2672,12	1927,38	1962,82	2187,4	82,8
HDH	2174,17	2970,53	2999,31	2714,6	125,6
GK	1781,84	2299,46	2415,66	2165,6	100,2
FLB	2291,78	2608,03	2787,53	2562,4	118,6
MÉDIA	2465,99	2433,33	2466,32	2455,2	98,7

ANEXO 6 - NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I, IGFBP-3 E LEPTINA GRUPO FC E CONTROLE

GRUPO FC				
n	NOME	IGF-I ng/mL	IGFBP-3 ng/mL	LEPTINA ng/mL
1	LC	128	3596	3,374
2	LEC	172	4175	1,007
3	KM	161	4264	2,694
4	LRR	158	3663	3,977
5	LK	103	4208	2,116
6	FM	82	3202	2,15
7	LH	46	2028	2,043
8	RB	90	2770	1,139
9	LS	52	2948	1,664
10	AS	55	3647	1,667
11	CS	70	3030	1,975
12	NH	138	3994	2,427
13	REC	84	3546	1,812
14	HM	84	2980	2,042
15	DP	115	3851	4,314
16	JS	59	2239	1,718
17	IP	177	3798	3,192
18	MR	169	5597	3,377
19	KLK	125	3491	1,668
20	LK	71	2066	2,791
21	CNI	68	2079	1,559
22	AS	123	2813	12,77
23	KB	134	3488	2,494
24	RNI	78	2037	1,83
25	CS	73	2327	2,16
26	SL	164	3804	1,118
27	MM	145	4660	4,233
28	HDH	44	1659	1,033
29	GK	67	3361	4,052
30	FLB	121	3355	2,266

GRUPO CONTROLE				
n	NOME	IGF-I ng/mL	IGFBP-3 ng/mL	LEPTINA ng/mL
1	GS	151	3059	2,22
2	MEP	109	3383	3,87
3	ACS	138	2517	6,63
4	LC	186	3111	3,33
5	AFDGA	223	3721	2,72
6	ACCF	113	2267	3,02
7	LM	166	3964	4,47
8	SSB	95	2206	2,96
9	DSS	174	2972	8,1
10	JP	143	2845	2,19
11	JC	180	3382	5,33
12	WS	73	2259	2,18
13	EPR	148	3906	4,05
14	MCP	142	4765	3,19
15	RG	141	2569	1,92
16	JNP	100	3142	2,6
17	DLS	75	2260	3,23
18	GDGA	165	4743	2,27
19	OPR	177	3620	1,81
21	AV	98	2741	3,45
22	DS	146	3527	2,41
24	VRD	168	3803	13,65
25	RES	128	2637	2,24
26	ECJ	158	3551	5,07
27	RRF	85	3099	4,53
28	JGR	90	2442	2,77
29	WMC	139	3778	3,31
30	LFS	90	2824	2,57
31	ELM	86	3254	6,84
32	FAS	122	2619	4,98
31	CAR	130	4938	3,521
32	AFZ	170	4832	3,761
33	TTT	222	4613	2,523
34	AA	211	5070	9,11
35	PP	328	6579	10,554
36	PYK	223	5012	6,921
37	VB	285	5419	1,614
38	BA	223	6308	3,089
39	PMK	328	4643	2,522
40	FP	186	4333	20,684
41	RR	285	4884	10,358
42	LP	360	5725	3,355

## ANEXO 7 - CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE IL-6 NO GRUPO CONTROLE E FC

GRUPO CONTROLE		
N	NOME	IL-6 PG/ML
1	GS	5,7
2	MEP	5,6
3	ACS	4,7
4	LC	5,7
5	AFDGA	7,9
6	ACCF	6,5
7	LM	5,4
8	SSB	6,2
9	DSS	5,2
10	JP	4,9
11	JC	NR
12	WS	6,5
13	EPR	5,3
14	MCP	5,6
15	RG	5,6
16	JNP	7,5
17	DLS	6,9
18	GDGA	6,5
19	OPR	5,9
21	AV	10,6
22	DS	5
24	VRD	6,3
25	RES	4,95
26	ECJ	5,4
27	RRF	8,1
28	JGR	7,9
29	WMC	NR
30	LFS	6,2
31	ELM	NR
32	FAS	5,2
31	CAR	6,8
32	AFZ	8,8
33	TTT	5,9
34	AA	10
35	PP	6,8
36	PYK	6
37	VB	5,6
38	BA	8,7
39	PMK	7
40	FP	6
41	RR	5,9
42	LP	6,8
43	MF	18,65
44	RC	300

GRUPO FC		
	NOME	IL-6 pg/mL
1	LC	7,2
2	LEC	7,9
3	KM	11,8
4	LRR	5,9
5	LK	37
6	FM	6,7
7	LH	10,5
8	RB	6,5
9	LS	6,25
10	AS	9,2
11	CS	15
12	NH	24,5
13	REC	13,75
14	HM	23
15	DP	7,5
16	JS	5,3
17	IP	6,9
18	MR	13
19	KLK	17
20	LK	38
21	CNI	8,7
22	AS	12,3
23	KB	13,5
24	RNI	14,5
25	CS	30,5
26	SL	29
27	MM	13
28	HDH	14,5
29	GK	7,5
30	FLB	6,6

ANEXO 8 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I, IGBP-3 E LEPTINA EM ng/mL E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NOS GRUPOS FC E CONTROLE

GRUPO FC			
VARIÁVEL	IGF-I r; p	IGBP-3 r; p	LEPTINA r; p
Idade	0,30; 0,10	0,16; 0,37	0,22; 0,24
Peso (Escore-Z)	0,30; 0,09	0,30; 0,09	0,24; 0,20
Estatura (Escore-Z)	0,19; 0,31	0,18; 0,31	0,26; 0,16
IMC (Escore-Z)	0,34; 0,06	0,32; 0,08	0,16; 0,39
DXA (Massa Muscular g)	0,36; 0,04	0,20; 0,28	0,16; 0,37
DXA (massa gordura g )	0,40; 0,032	0,30; 0,10	0,80; <0,0001
Ingestão Calórica %	0,03; 0,86	-0,20; 0,28	0,56; 0,001
VEF <sub>1</sub> %	-0,18; 0,40	-0,05; 0,80	0,18; 0,41
CVF %	-0,20; 0,36	-0,11; 0,61	-0,29; 0,17
Il-6 pg/mL	-0,03; 0,87	-0,04; 0,80	-0,09; 0,60
Leptina ng/mL	0,22; 0,23	0,10; 0,57	-----

GRUPO CONTROLE			
VARIÁVEL	IGF-I r; p	IGBP-3 r; p	LEPTINA r; p
Idade	0,30; 0,04	0,50; 0,0009	0,11; 0,46
Peso (Escore-Z)	-0,15; 0,33	-0,08; 0,57	0,16; 0,30
Estatura (Escore-Z)	-0,10; 0,48	0,15; 0,33	0,004; 0,97
IMC (Escore-Z)	-0,06; 0,68	-0,21; 0,18	0,47; 0,0017
DXA (Massa muscular g)	0,47; 0,0017	0,53; 0,003	0,08; 0,59
DXA (Massa gordura g )	0,37; 0,015	0,48; 0,11	0,68; <0,0001
Il-6 pg/ml	-0,02; 0,86	0,19; 0,25	0,005; 0,97
Leptina ng/mL	0,21; 0,16	0,24; 0,11	-----

ANEXO 9 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I NOS GRUPOS PRÉ-PÚBERES E PÚBERES E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NO GRUPO FC E CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO FC		GRUPO CONTROLE	
	PRÉ-PÚBERES	PÚBERES	PRÉ-PÚBERES	PÚBERES
	r; p	r; p	r; p	r; p
Peso (Escore-Z)	0,35; 0,08	-0,11; 0,13	-0,07; 0,7	-0,11; 0,74
Estatura (Escore-Z)	-0,03; 0,21	-0,23; 0,65	-0,03; 0,85	-0,50; 0,12
IMC (Escore-Z)	0,31; 0,13	0,54; 0,26	-0,26; 0,16	0,27; 0,40

ANEXO 10 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGFBP-3 NOS GRUPOS PRÉ-PÚBERES E PÚBERES E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NOS GRUPOS FC E CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO FC		GRUPO CONTROLE	
	PRÉ-PÚBERES	PÚBERES	PRÉ-PÚBERES	PÚBERES
	r; p	r; p	r; p	r; p
Peso (Escore-Z)	0,32; 0,12	0,39; 0,44	-0,03; 0,88	0,28; 0,39
Estatura (Escore-Z)	0,26; 0,21	-0,50; 0,30	0,20; 0,31	-0,01; 0,97
IMC (Escore-Z)	0,22; 0,29	0,86; 0,02	-0,35; 0,052	0,26; 0,44

ANEXO 11 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGF-I EXPRESSOS EM ESCORE-Z E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NOS GRUPOS FC E CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO FC	GRUPO CONTROLE
	r; p	r; p
Peso (Escore-Z)	0,50; 0,009	-0,05; 0,76
Estatura (Escore-Z)	0,32; 0,12	0,89; 0,02
IMC (Escore-Z)	0,46; 0,022	-0,13; 0,43
DXA (massa muscular g)	0,20; 0,32	-0,004; 0,97
DXA (massa gordura g )	0,27; 0,19	0,42; 0,04
Ingestão Calórica	0,28; 0,16	-----
Il-6 pg/mL	0,20; 0,34	-0,06; 0,70
Leptina ng/mL	0,57; 0,002	0,23; 0,16

ANEXO 12 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IGFBP-3 EXPRESSOS EM ESCORE-Z E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NOS GRUPOS FC E CONTROLE

VARIÁVEL	GRUPO FC	GRUPO CONTROLE
	r; p	r; p
Peso (Escore-Z)	0,47; 0,015	0,017; 0,92
Estatura (Escore-Z)	0,36; 0,073	0,18; 0,27
IMC (Escore-Z)	0,38; 0,05	-0,19; 0,26
DXA (massa muscular g)	-0,22; 0,27	-0,05 0,74
DXA (massa gordura g )	0,37; 0,07	0,10; 0,56
Ingestão Calórica	-0,03; 0,87	-----
IL-6 pg/mL	0,09; 0,64	0,11; 0,51
Leptina ng/mL	0,59; 0,0018	0,16; 0,34

ANEXO 13 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE IL-6 EM pg/mL E AS DIFERENTES VARIÁVEIS CLÍNICAS E LABORATORIAIS OBSERVADAS NO GRUPO FC

VARIÁVEL	r; p
Peso (Escore-Z)	-0,19; 0,29
Estatura (Escore-Z)	-0,13; 0,48
IMC (Escore-Z)	-0,29; 0,11
DXA (massa muscular g)	-0,12; 0,44
DXA (massa gordura g )	-0,32; 0,08
Ingestão Calórica	-0,08; 0,66
VEF-1%	0,18; 0,41
CVF %	0,28; 0,20
IGF-I (Escore-Z)	0,20; 0,34
IGFBP-3 (Escore-Z)	-0,04; 0,80
Leptina ng/mL	-0,09; 0,60