



UNIVERSIDADE DE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

MARIANA ZORRÓN MEI HSIA PU

**USO DO MONITOR CONTÍNUO DE GLICOSE SUBCUTÂNEA COMO
TRIAGEM DE ALTERAÇÕES GLICÊMICAS EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA NÃO DIABÉTICOS**

CAMPINAS

2017



UNIVERSIDADE DE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

MARIANA ZORRÓN MEI HSIA PU

**USO DO MONITOR CONTÍNUO DE GLICOSE SUBCUTÂNEA COMO
TRIAGEM DE ALTERAÇÕES GLICÊMICAS EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA NÃO DIABÉTICOS**

Dissertação apresentada à Pós-Graduação de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro

Co-orientador: Prof. Dr. André Moreno Morcillo

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação defendida pela aluna Mariana Zorrón Mei Hsia Pu e orientada pelo orientador Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

ORCID: <http://orcid.org/http://orcid.org/ht>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P96u Pu, Mariana Zorrón Mei Hsia, 1982-
Uso do monitor contínuo de glicose subcutânea como triagem de alterações glicêmicas em pacientes com fibrose cística não diabéticos / Mariana Zorrón Mei Hsia Pu. – Campinas, SP : [s.n.], 2017.

Orientador: Antonio Fernando Ribeiro.

Coorientador: André Moreno Morcillo.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Fibrose cística. 2. Diabetes mellitus. 3. Transtornos do metabolismo de glucose. 4. Sistema de monitorização contínua da glicose. I. Ribeiro, Antonio Fernando, 1948-. II. Morcillo, André Moreno, 1950-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Use of continuous glucose monitoring system as a glycemic abnormalities screening in cystic fibrosis patients without diabetes

Palavras-chave em inglês:

Cystic fibrosis

Diabetes mellitus

Glucose metabolism disorders

Continuous glucose monitoring system

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Antonio Fernando Ribeiro [Orientador]

Ciro João Bertoli

Gil Guerra Júnior

Data de defesa: 17-02-2017

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

MARIANA ZORRÓN MEI HSIA PU

Orientador (a) PROF(A). DR(A). ANTONIO FERNANDO RIBEIRO

Coorientador (a) PROF(A). DR(A). ANDRÉ MORENO MORCILLO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). ANTONIO FERNANDO RIBEIRO

2. PROF(A). DR(A). CIRO JOÃO BERTOLI

3. PROF(A). DR(A). GIL GUERRA JÚNIOR

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 17 de fevereiro de 2017

Alguns homens vêem as coisas como são, e dizem “Por quê?” Eu sonho com as coisas que nunca foram e digo “Por quê não?” (George Bernard Shaw)

*Dedico este trabalho à minha família e meus professores/mestres pelo apoio, incentivo e
confiança,*

*À minha amada avó Odette Büchler Zorrón e meu amado avô Altamir Novaes Zorrón (in
memorian) por estarem sempre ao meu lado me encorajando e me ajudando a não desistir de
meus ideais.*

AGRADECIMENTOS

À Deus por estar sempre presente em minha vida, amparando-me nos momentos difíceis, e me dando forças para superar as provas pelas quais passei durante a finalização deste projeto;

Agradeço por todas as dificuldades que passei na vida, pois sem elas não seria a pessoa que sou hoje, foram elas que tornaram minhas conquistas muito mais satisfatórias;

Aos meus orientadores Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro e Prof. Dr. André Morcillo Moreno por me guiarem, compreenderem, apoiarem, incentivarem e compartilharem seus conhecimentos e experiências, aconselhando-me e fortalecendo-me nos momentos difíceis;

Aos meus pais pelos ensinamentos, amor, carinho e dedicação. Especialmente à minha mãe pelo apoio e incentivo constantes;

Aos meus amados irmãos Leonardo Zorrón Cheng Tao Pu e Débora Zorrón Berlinck pela compreensão e apoio;

Ao meu querido esposo Solano Buso Jacon pelo apoio, incentivo e paciência constantes;

Ao meu filho Felipe Zorrón Jacon por ter me ensinado o verdadeiro significado do verbo AMAR e ter me tornado uma pessoa melhor;

À minha querida amiga, que considero uma irmã, Aline Cristina Gonçalves que esteve ao meu lado em grande parte da realização deste trabalho, incentivando-me e auxiliando-me em absolutamente tudo o que precisei;

Ao Dr. Walter José Minicucci por ter me ajudado na realização deste trabalho, dividindo seus conhecimentos, e doando-me monitores de glicose subcutânea, sensores, glicosímetros e fitas glicêmicas;

Aos Profs. Dra. Sofia Helena Valente de Lemos Marini, Dra. Denise Barbieri Marmo e Dr. Gil Guerra-Júnior e à minha coordenadora do Centro de Saúde Jardim Aurélia Maria Ângela

Fernandes Sant'anna por me apoiarem e flexibilizarem meus horários para que eu pudesse cursar as disciplinas da pós-graduação;

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro pelas contribuições, disposição e ensinamentos;

À Dra. Maura Mikie Fukujima Goto pelo apoio e incentivo;

Às Enfermeiras Yvete Balabanian e Ana Paula Spina Possa pelas contribuições;

À Comissão julgadora do exame de qualificação, Prof. Dr. Roberto José Negrão Nogueira e Profa. Dra. Sofia Helena Valente de Lemos Marini pelas importantes contribuições;

À Comissão Julgadora da Defesa da Dissertação, Prof. Dr. Gil Guerra-Júnior e o Prof. Dr. Ciro João Bertoli pelas significativas e generosas contribuições;

À Fibrocis por me fornecer a relação dos pacientes atendidos no ambulatório de Fibrose Cística;

Aos pacientes e seus responsáveis por aceitarem participar desse estudo;

À todos profissionais do Serviço do Ambulatório de Pediatria do Hospital de Clínicas da Unicamp pela colaboração;

À todos os funcionários da FCM e do HC da Unicamp que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse estudo.

RESUMO

Introdução: Fibrose cística é a doença genética autossômica recessiva mais comum na população caucasiana, acometendo 1:10.000 nascidos vivos no Brasil. Ocorre por um defeito no transporte iônico nas membranas celulares das células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, glândulas sudoríparas, intestino e aparelho reprodutor, resultando em secreções mucosas espessas que causam obstrução ao nível de ductos e canalículos glandulares. Com a evolução dos recursos terapêuticos nas últimas décadas novas comorbidades têm surgido, como o diabetes relacionado à fibrose cística, que é o ponto final de um espectro de anormalidades progressivas de intolerância à glicose. Cerca de 20% dos adolescentes e 40-50% de adultos com fibrose cística desenvolvem diabetes. O diabetes, bem como a intolerância à glicose, reduzem a expectativa de vida desses pacientes, enfatizando a importância de seu diagnóstico e tratamento precoces. **Objetivo:** Descrever o perfil glicêmico de pacientes com fibrose cística pelo uso do CGMS, correlacionando com sexo, idade, estadiamento puberal, mutação do gene *CFTR*, estado nutricional, função pulmonar, tolerância oral à glicose, HbA1C, insulina basal, peptídeo C e função pancreática exócrina. **Métodos:** Estudo observacional de corte transversal, descritivo e analítico. O CGMS foi instalado em 2 grupos de pacientes (normotolerantes e intolerantes) com fibrose cística e idades entre 10 e 19,9 anos, atendidos num centro de referência. **Resultados:** A glicemia intersticial máxima entre os normotolerantes foi de $174,9 \pm 65,1$ mg/dL e entre os intolerantes, $170,4 \pm 40,9$ mg/dL ($p=0,773$). Dezoito de 27 pacientes com TTOG normal apresentaram picos > 140 mg/dL no CGMS. Quatro dos 27 pacientes com TTOG normal apresentaram picos > 200 mg/dL no CGMS. Nenhuma variável clínica ou laboratorial analisada conseguiu prever a ocorrência de picos hiperglicêmicos identificados pelo CGMS. **Conclusão:** O CGMS mostrou-se uma ferramenta importante para identificar hiperglicemias incidentais em pacientes com fibrose cística considerados “normais” no teste de tolerância oral à glicose. O parâmetro do CGMS a ser considerado na avaliação individual é a ocorrência de picos.

Palavras-chave: fibrose cística; diabetes mellitus; transtornos do metabolismo de glucose; sistema de monitorização contínua de glicose.

ABSTRACT

Background: Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive genetic disease in the Caucasian population, affecting 1: 10,000 live births in Brazil. It occurs by a defect in the ionic transport in the cellular membranes of epithelial cells of the airways, pancreas, sweat glands, intestine and reproductive apparatus, resulting in thick mucous secretions that cause obstruction to the level of glandular ducts and canaliculi. With the evolution of therapeutic resources in recent decades new comorbidities have arisen, such as cystic fibrosis related diabetes, which is the end point of a spectrum of progressive abnormalities of glucose intolerance. Approximately 20% of adolescents and 40-50% of adults with cystic fibrosis develop diabetes. Diabetes, as well as glucose intolerance, reduce the life expectancy of these patients, emphasizing the importance of their early diagnosis and treatment. **Objective:** To describe the glycemic profile of patients with cystic fibrosis by using CGMS and correlate its results with gender, age, pubertal stage, mutation of the *CFTR* gene, nutritional status, lung function, oral glucose tolerance, HbA1C, basal insulin, C-peptide and exocrine pancreatic function. **Methods:** Cross-sectional, descriptive and analytical observational study. The CGMS was installed in 2 groups of outpatients (normotolerant and intolerant) from a reference center with cystic fibrosis and ages between 10 and 19.9 years. **Results:** The maximum interstitial glycemia among normotolerant patients was 174.9 ± 65.1 mg/dL and among intolerant patients, 170.4 ± 40.9 mg/dL ($p = 0.773$). Eighteen from twenty-seven patients with normal OGTT have shown peaks > 140 mg/dL in the CGMS. Four from twenty-seven patients with normal OGTT have shown peaks > 200 mg/dL in the CGMS. No clinical or laboratorial variables analyzed could predict the occurrence of hyperglycemic peaks identified by CGMS. **Conclusion:** CGMS is able to detect incidental hyperglycemia in patients with cystic fibrosis considered "normal" in the oral glucose tolerance test. The parameter to be considered in the individual CGMS assessment is the presence of peaks. **Keywords:** cystic fibrosis; diabetes mellitus; glucose metabolism disorders; continuous glucose monitoring system.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Aplicação do sensor na parede abdominal	29
Figura 2. Paciente NGT pelo TTOG sem excursões hiperglicêmicas	30
Figura 3. Paciente NGT pelo TTOG com excursões hiperglicêmicas	30
Figura 4. Diagrama de fluxo de CGMS avaliados	32
Figura 5. Picos de glicemia intersticial acima de 140 mg/dL em relação à idade.....	37
Figura 6. AUC de sujeitos com picos acima de 140 mg/dL em relação à idade	38
Figura 7. Porcentagem de tempo total de permanência com CGMS e glicemia intersticial acima de 140 mg/dL em relação à idade	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização dos pacientes segundo o TTOG	34
Tabela 2. Valores de glicose intersticial e tempo total de permanência com CGMS em relação ao TTOG	35
Tabela 3. Números de picos acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros clínicos, mutação, VEF1 e função pancreática exócrina	36
Tabela 4. Números de picos acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros laboratoriais	37
Tabela 5. AUC de pacientes com picos acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros clínicos, mutação, VEF1 e função pancreática exócrina	39
Tabela 6. AUC de pacientes com picos acima 140 mg/dL em relação a parâmetros laboratoriais	40
Tabela 7. AUC maior que zero de pacientes com picos acima 140 mg/dL em relação a parâmetros laboratoriais	40
Tabela 8. Porcentagem de tempo total de permanência com CGMS e glicemia intersticial acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros clínicos, mutação, VEF1 e função pancreática exócrina	42
Tabela 9. Porcentagem de tempo total de permanência com CGMS e glicemia intersticial acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros laboratoriais	43
Tabela 10. Número de picos acima de 200 mg/dL em relação a parâmetros clínicos, mutação, VEF1 e função pancreática exócrina	44
Tabela 11. Número de picos acima de 200 mg/dL em relação a parâmetros laboratoriais	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclica
ATS-ERS	<i>American Thoracic Society and European Respiratory Society</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
β -HCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CERFC	Centro Especializado de Referência em Fibrose Cística
CFF	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CGMS	<i>Continuous Glucose Monitoring System</i>
CIPED	Centro de Investigação em Pediatria
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
DRFC	Diabetes Relacionado à Fibrose Cística
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EL-1	Elastase Fecal-1
E.U.A.	Estados Unidos da América
FC	Fibrose Cística
FCM	Faculdade de Ciências Médica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HbA1C	Hemoglobina A1c
HC	Hospital de Clínicas
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IGT	<i>Impaired Glucose Tolerance</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
ISPAD	<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>
LAFIP	Laboratório de Fisiologia Pulmonar
NGT	<i>Normal Glucose Tolerance</i>
NGSP	<i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>

SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences®</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TS	Teste do Suor
TTOG	Teste de Tolerância Oral à Glicose
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VEF1	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

SUMÁRIO

1. Introdução	15
1.1. Diabetes Relacionado à Fibrose Cística e Alterações no Metabolismo da Glicose	18
2. Objetivos	23
2.1. Objetivo Geral	23
2.2. Objetivos Específicos	23
3. Métodos	24
3.1. Tipo de Estudo	24
3.2. População do Estudo	24
3.2.1. Critérios de Inclusão	24
3.2.2. Critérios de não Inclusão	24
3.2.3. Critérios de Exclusão	24
3.3. Aspectos Éticos	25
3.4. Dados Clínicos e Laboratoriais	25
3.4.1. Exame Antropométrico	25
3.4.2. Índice de Massa Corporal	26
3.4.3. Estadiamento Puberal	26
3.4.4. Exames Laboratoriais	26
3.4.5. Monitor Contínuo de Glicose Subcutânea	28
3.5. Processamento e Análise de Dados	30
4. Resultados	32
4.1. Número de picos acima de 140 mg/dL	35
4.2. AUC 140 mg/dL	38
4.3. Porcentagem de tempo total acima de 140 mg/dL	41
4.4. Número de picos acima de 200 mg/dL	43
4.5. AUC 200 mg/dL	45
4.6. Porcentagem de tempo total acima de 200 mg/dL	45
5. Discussão	47
6. Conclusão	54
7. Referências Bibliográficas	55
8. Apêndices	63
9. Anexos	76

1. INTRODUÇÃO

Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva potencialmente letal, de evolução crônica e progressiva, sendo mais comum na população caucasiana mundial, acometendo 1:2.000-3.000 nascidos-vivos na União Européia, 1:3.500 nos Estados Unidos da América (E.U.A.), e 1:10.000 no Brasil (1-4).

Em 1948, o pediatra americano Paul di Sant'Agnese observou que muitos dos lactentes prostados no calor tinham FC. Ao investigar a composição iônica do suor desses pacientes, di Sant'Agnese, em 1953, identificou uma concentração anormal dos íons sódio, potássio e cloreto, o que embasou cientificamente a sabedoria popular de que crianças com suor salgado tinham uma menor expectativa de vida (5).

Dando continuidade à abordagem iniciada por di Sant'Agnese, Gibson e Cooke, em 1959, propuseram a técnica de iontoforese por estimulação colinérgica da pele com pilocarpina com o objetivo de detectar essa concentração alterada de eletrólitos (6). Atualmente, a análise quantitativa da concentração de cloreto no suor ($> 60 \text{ meq/L}$) é aceita como teste diagnóstico de FC e é estabelecida mundialmente como *gold standard* (7).

Essa doença é causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (*CFTR*), localizado no braço longo do cromossomo 7, região 3, banda 1 (7q31). Esse gene é constituído por 27 éxons e transcreve uma proteína transmembrana reguladora de transporte iônico (CFTR) que transporta ânions cloreto e inibe a absorção de cátions sódio. A ausência ou o mau funcionamento dessa proteína na membrana apical de células epiteliais das vias aéreas, pâncreas, glândulas salivares, glândulas sudoríparas, intestino e aparelho reprodutor, faz com que haja um desequilíbrio eletroquímico com consequente alteração no transporte de água e aumento da viscosidade das secreções mucosas levando à obstrução de ductos e canalículos glandulares. Esse muco viscoso originou o outro nome dado à doença, mucoviscidose (8-10).

Mais de 2000 mutações no gene *CFTR* já foram descritas na literatura (11); a mais frequente F508del ocorre devido uma deleção de três pares de base que acarreta a perda do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína CFTR (1). Essa mutação está presente em 70 a 95% dos alelos responsáveis pela FC em países do leste europeu. No Brasil, é responsável por cerca de 50% dos alelos mutados nas regiões sul e sudeste (12, 13).

Mishra e colaboradores descreveram a classificação das mutações em 6 classes (7):

- Classe I – ausência de produção da proteína CFTR, incluem, poranto, os fenótipos mais graves da FC.
- Classe II – alteração no processamento e maturação da proteína CFTR, que causa sua retenção no retículo endoplasmático rugoso com posterior degradação. A mutação mais frequente, F508del, pertence a essa classe.
- Classe III – a proteína é produzida, trafega até a membrana da célula, mas não responde a estimulação da adenosina monofosfato cíclica (AMPc), ou seja, o processo de abertura do canal iônico não ocorre.
- Classe IV – o gene *CFTR* codifica uma proteína que trafega corretamente até a membrana da célula e responde a estímulos, porém com redução da condutância de íons cloreto.
- Classe V – produção de uma menor quantidade da proteína normal, acarretando em redução nos níveis de atividade da CFTR.
- Classe VI – tempo de permanência reduzido da proteína CFTR na membrana apical das células devido à sua baixa estabilidade.

A classe da mutação herdada, bem como a heterogeneidade alélica, associada à ação de genes modificadores e fatores ambientais podem levar a uma expressão fenotípica variada, com quadro clínico polimorfo e multissistêmico (14).

O íleo meconial é a manifestação inicial em 15-20% dos pacientes com FC. A insuficiência pancreática exócrina está presente em 75% dos pacientes ao nascimento, 80-85% no primeiro ano de vida e em 90% na vida adulta (15).

Além das manifestações gastrintestinais descritas acima, o muco viscoso e o *clearance* mucociliar diminuído nas vias aéreas predis põem à sinusite, bronquite, pneumonia, bronquiectasia, fibrose e falência respiratória, sendo esta a principal causa de óbito em pacientes com FC (15).

A deterioração pulmonar leva ao declínio progressivo e irreversível da função pulmonar, o que resulta na mudança dos volumes pulmonares e da capacidade pulmonar total. Com a evolução da doença, as grandes vias aéreas podem ser acometidas, ocasionando a diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), parâmetro mais utilizado para avaliar o declínio da função pulmonar (16).

Não há diferenças com relação ao estadiamento puberal e porcentagem predita de VEF1, porém existe uma maior frequência de exacerbações pulmonares no sexo feminino após a puberdade em comparação com o sexo masculino, contudo os mecanismos que causam

essa diferenciação não são completamente compreendidos, embora a questão hormonal (estrógeno e progesterona) provavelmente esteja envolvida (17).

Pacientes homozigotos para a mutação F508del e com intolerância à glicose apresentam um atraso no desenvolvimento puberal em comparação com adolescentes sem a doença (17).

Como nos demais órgãos, a expressão anormal do gene *CFTR* no pâncreas parece ocasionar a obstrução dos ductos pancreáticos com consequente edema intersticial do tecido acinar circundante, o que provavelmente leva a um fluxo sanguíneo diminuído, causando um dano isquêmico; além disso, proteases e lipases ativadas dentro dos ductos obstruídos acarretariam autólise do pâncreas (18-20).

A maioria dos indivíduos com FC e insuficiência pancreática exócrina apresentam deficiência de insulina que piora com a idade, havendo, com o decorrer dos anos, um aumento na prevalência de intolerância à glicose e diabetes, sendo este último raro em indivíduos menores de 10 anos (21).

O avanço tecnológico e do conhecimento médico, aliado ao acesso facilitado a antibióticos, enzimas pancreáticas e outros insumos, vêm proporcionando um aumento progressivo na expectativa de vida desses indivíduos, bem como uma melhor qualidade de vida. A idade média de sobrevivência passou de 20 anos em 1980 para 40 anos em 2010 (22).

A melhora do prognóstico desses pacientes trouxe novas comorbidades, como o diabetes, que está sendo relatado cada vez com maior frequência (23, 24).

1.1. Diabetes Relacionado à Fibrose Cística e Alterações no Metabolismo da Glicose

O primeiro relato de associação entre FC e diabetes ocorreu em 1950 por Caldwell *et al.* (25).

Em 1980, o Comitê *Expert* de Diabetes da Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou o diabetes em cinco categorias, sendo o diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) categorizado como outros tipos de diabetes (26).

O diabetes é a comorbidade mais comum na FC, encontrando-se presente em cerca de 20% dos adolescentes e em 40-50% dos adultos (27-29). Enquanto que a incidência de diabetes na população geral acima de 18 anos é de 8,5% (30).

Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do DRFC são o aumento da longevidade, sexo feminino, insuficiência pancreática exócrina, homozigose para a mutação F508del, infecções pulmonares, corticoterapia, nutrição enteral ou parenteral, e gravidez (31, 32).

Essa comorbidade apresenta características de ambos os tipos de diabetes, 1 e 2, porém com diferenças fisiopatológicas e clínicas que justificam sua classificação em separado (21, 26).

Assim como no diabetes tipo 1, a ocorrência do DRFC se deve principalmente à insuficiência insulínica, os indivíduos não são obesos e muitas vezes ocorre em pessoas mais jovens. Porém, as características da síndrome metabólica (dislipidemia, hipertensão arterial, adiposidade visceral) não estão habitualmente presentes no DRFC (33), os autoanticorpos do diabetes tipo 1 geralmente não são encontrados, e a associação com antígenos leucocitários humanos (HLA) DR3/4 é semelhante à população geral (34). O tratamento clínico com insulina é semelhante ao diabetes tipo 1 em fase de lua de mel (33).

Como no diabetes tipo 2, o DRFC não é uma doença autoimune, a resistência insulínica, embora geralmente leve, está presente, e a ocorrência de cetoacidose é rara (33). O uso frequente de glicocorticóides e infecções constantes podem agravar a condição de resistência insulínica (24).

No DRFC há um atraso na primeira fase de resposta da insulina a uma carga de glicose ou a uma refeição em comparação com indivíduos normais, sendo a secreção basal de insulina relativamente preservada. Em indivíduos não diabéticos, essa resposta ocorre entre 30 a 60 minutos após a ingestão e, em indivíduos com DRFC, entre 90 e 120 minutos, permanecendo inicialmente a glicemia de jejum normal (21, 35, 36).

Em modelos animais identificou-se que a mutação no gene *CFTR* acarreta uma

alteração na polarização da célula β pancreática que justifica o atraso na primeira fase de secreção de insulina (37). Esse atraso é encontrado em todos os pacientes com FC, mesmo naqueles com tolerância à glicose normal (36).

Em 1998 ocorreu o primeiro consenso que introduziu a padronização para o diagnóstico do DRFC (38). A princípio o teste oral de tolerância à glicose (TTOG) não foi recomendado como um método de triagem, sendo utilizado apenas em pacientes sem hiperglicemia de jejum mas com sintomas potenciais para diabetes, tais como poliúria, polidipsia, perda ponderal (apesar do adequado apoio nutricional), crescimento lento, atraso puberal ou inexplicável declínio da função pulmonar (23). Posteriormente, a realização do TTOG foi recomendada anualmente a partir de 14 anos de idade como um teste de triagem para o DRFC (39), e, desde 2008, a *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) modificou essa recomendação, reduzindo a idade de triagem para 10 anos (40).

As primeiras alterações glicêmicas geralmente se iniciam com hiperglicemia pós-prandial intermitente, seguida por intolerância oral à glicose, e finalmente para o diabetes sem e com hiperglicemia de jejum. A hiperglicemia de jejum isolada é rara na FC, e os pacientes tendem a manter a glicemia em jejum normal por um período de tempo considerável após o primeiro TTOG maior do que 200 mg/dL no tempo de 120 minutos, sendo o DRFC o estágio final de um espectro de anormalidades progressivas de intolerância à glicose (2, 33, 41).

Por esse motivo, a ISPAD propõe uma classificação quanto ao resultado do TTOG em pacientes com FC (2):

- Normotolerantes (NGT): glicemia de jejum (tempo 0 minutos) < 126 mg/dL (< 7,0 mmol/L), tempo 120 minutos < 140 mg/dL (7,8 mmol/L), e qualquer outros valores de glicose em tempos intermediários < 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
- Glicemia Indeterminada: glicemia de jejum (tempo 0 minutos) < 126 mg/dL (< 7,0 mmol/L), tempo 120 minutos < 140 mg/dL (< 7,8 mmol/L), e qualquer outro valor de glicose em tempos intermediários $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
- Intolerantes à glicose (IGT): glicemia de jejum (tempo 0 minutos) < 126 mg/dL (< 7,0 mmol/L), tempo 120 minutos entre 140-199 mg/dL.

Além da caracterização das anormalidades de tolerância à glicose descritas acima, há uma padronização do diagnóstico de DRFC recomendada pela *American Diabetes Association* (ADA) conforme alteração dos exames abaixo (dois dos três primeiros ou do último isoladamente) (42):

- TTOG no tempo 120 minutos ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L).
- HbA1C $\geq 6,5\%$.
- Sintomas clássicos de diabetes (poliúria e polidipsia) na presença de glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

Sabe-se que tanto a deficiência de insulina, que leva a uma perda de massa magra através do consumo de gordura e proteínas, quanto a hiperglicemia afetam negativamente a doença pulmonar na FC (20, 33, 43, 44). Aumentos modestos na glicemia sérica (≥ 144 mg/dL) já podem influenciar a função pulmonar, pois há um aumento da glicose na árvore brônquica que predispõe ao crescimento de patógenos respiratórios, estresse oxidativo e inflamação (33, 45, 46).

Pacientes com FC pertencentes ao grupo com glicemia indeterminada possuem uma função pulmonar similar aos casos novos de DRFC (47).

O diabetes, bem como a intolerância à glicose, reduzem a expectativa de vida em pacientes com FC, que apresentam piores resultados de função pulmonar, do estado nutricional, e redução na sobrevida, em comparação com aqueles nos quais a tolerância à glicose é normal (21, 48).

A detecção precoce do DRFC e seu tratamento adequado têm se destacado, devido ao fato de o diabetes elevar morbimortalidade da FC. A situação clínica da doença de base pode se deteriorar de dois a seis anos prévios ao diagnóstico de diabetes, portanto seu tratamento precoce com insulina deve ser instituído assim que o diagnóstico é confirmado, resultando em melhores condições clínicas e aumento de sobrevida nesses pacientes (24, 40, 48-51).

Atualmente o exame utilizado para o diagnóstico do DRFC é o TTOG (2, 42). Porém, um diagnóstico normal de tolerância oral à glicose não exclui hiperglicemias transitórias pós-prandiais (2, 23).

A hemoglobina glicada (HbA1c) utilizada como diagnóstico para o diabetes na população em geral não é um teste de rastreio apropriado para o DRFC (42, 52, 53), uma vez que valores dentro da normalidade podem resultar da hiperglicemia intermitente desses pacientes ou do alto nível de renovação dos eritrócitos devido à hipoxemia, inflamação crônica e processos alterados de glicação (23, 54-58).

Apenas 16% dos pacientes com FC tem HbA1C elevada ao diagnóstico de diabetes (59). Glicemias aleatórias e de jejum normais também não excluem o diagnóstico de

DRFC (2). A glicemia de jejum identifica somente pacientes diabéticos com hiperglicemia de jejum, mas não aqueles sem hiperglicemia de jejum, deixando de diagnosticar cerca de metade dos pacientes (27).

Da mesma forma, frutossamina, glicose urinária e glicemia capilar aleatória apresentam baixa sensibilidade para o diagnóstico de DRFC (60).

Dadas as limitações do TTOG, sua capacidade de detecção de alterações precoces do metabolismo da glicose tem sido questionada e alternativas para melhor detecção dessas anormalidades glicêmicas vêm sendo estudadas (52).

O monitor contínuo de glicose subcutânea (CGMS) é um dispositivo que mede a glicose intersticial e está disponível comercialmente desde o início dos anos 2000, porém ainda não foi amplamente adotado para o uso rotineiro em diabéticos. O propósito inicial do CGMS foi identificar padrões de glicose, hipoglicemias e hiperglicemias, considerando valores entre 40-400 mg/dL (2,2-22 mmol/L) (61, 62).

Sabe-se que a alteração da tolerância à glicose está associada a um desenvolvimento precoce de DRFC (63, 64). Dessa forma, o CGMS poderia melhorar o rastreamento e diagnóstico do DRFC, bem como auxiliar no seu monitoramento e condução, por ser melhor em prever o diabetes em crianças com hiperglicemia incidental do que TTOG (46, 65, 66).

Em algumas circunstâncias o TTOG não identifica anormalidades glicêmicas iniciais, sendo o CGMS uma ferramenta útil para avaliar essas alterações precoces de tolerância à glicose em pacientes com FC (67-69), pois os valores obtidos pelo CGMS têm boa correlação com a glicemia capilar (70) e sua confiabilidade, reprodutibilidade e repetitividade na população com FC já foi constatada (71).

De acordo com o protocolo do *Royal Brompton Hospital* (2014), Inglaterra, o CGMS é um bom método para avaliar a glicemia por um período de tempo (dias) mais prolongado. É a melhor forma de decidir quando iniciar o tratamento do DRFC com insulina pois fornece um panorama mais amplo da glicemia que o TTOG ou glicemias capilares aleatórias, conseguindo detectar alterações glicêmicas não detectadas por estes exames (21). Portanto, o CGMS poderia detectar glicemias anormais antes do TTOG, sendo seu uso aprovado para crianças e adolescentes com FC (2, 67, 70, 71).

Embora o CGMS já tenha sido incorporado para o controle do diabetes, seu uso como um recurso diagnóstico ainda não está estabelecido.

Diante desses fatos, considerou-se uma avaliação sistematizada de pacientes pediátricos com FC para detectar alterações do perfil glicêmico, o que poderia contribuir para intervenções mais precoces e minimizar sequelas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Descrever o perfil glicêmico de pacientes com FC, não diabéticos, do Centro Especializado de Referência em Fibrose Cística (CERFC) do setor de Pediatria do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), empregando o Sistema de Monitorização Contínua de Glicose Subcutânea (CGMS).

2.2. Objetivos Específicos

Em relação ao sexo, idade, estadiamento puberal, mutação do gene *CFTR*, estado nutricional, função pulmonar, tolerância oral à glicose, HbA1C, insulina basal, peptídeo C e função pancreática exócrina foi avaliado a ocorrência de picos superiores a 140 e 200 mg/dL; área sob a curva (AUC) dos sujeitos que apresentaram picos superiores a 140 e 200 mg/dL; e porcentagem do tempo total que os sujeitos permaneceram com níveis de glicose intersticial acima de 140 e 200 mg/dL na leitura do CGMS.

3. MÉTODOS

3.1. Tipo de Estudo

Estudo observacional de corte transversal, descritivo e analítico.

3.2. População do Estudo

No período de agosto de 2014 a junho de 2015 foram convidados a participar do estudo todos os pacientes (n=63) com idade entre 10 anos e 19 anos 11 meses e 29 dias que estavam em seguimento no ambulatório do CERFC do setor de Pediatria do HC da UNICAMP. Desses, 12 pacientes não aceitaram participar do estudo.

No presente estudo, a faixa etária selecionada foi de 10 a 19 anos devido ao fato de dez anos ser a idade preconizada para início da triagem do DRFC (42), e o término da faixa etária pediátrica, segundo a OMS, ser aos 20 anos (72).

3.2.1. Critérios de Inclusão

- Crianças e adolescentes com diagnóstico de FC comprovado por meio da identificação de duas mutações para o gene da FC ou, com, no mínimo, duas dosagens de cloreto no suor com valores superiores a 60 mEq/L.
- Pacientes clinicamente estáveis, ou seja, sem evidências clínicas de exacerbação da doença respiratória de base, através da avaliação de dois pneumologistas pediátricos do CERFC da UNICAMP.

3.2.2. Critérios de não Inclusão

- Pacientes que não aceitaram participar do estudo.
- Pacientes que estivessem grávidas na ocasião da coleta dos dados.
- Pacientes que estivessem em uso de corticóide sistêmico na ocasião da coleta dos dados.

3.2.3. Critérios de Exclusão

- Pacientes que não tenham realizado TTOG no último ano.
- Pacientes que por qualquer motivo forneceram dados do CGMS por um período menor do que 36 horas.
- Pacientes que não realizaram a calibração adequada do CGMS através de duas medidas de glicemia capilar por dia (21).

- Pacientes com diagnóstico de DRFC.

3.3. Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP, registrado sob o número 757.539 (Anexo 1). Foram respeitadas as condições éticas pertinentes ao protocolo e seguidos rigorosamente os princípios enunciados na Declaração de Helsink II de 20/08/1947 e da Resolução 196/96 do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Os sujeitos foram incluídos somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice 1) e do Termo de Assentimento (Apêndice 2) por um dos pais ou responsável legal, e pelo próprio paciente, mantendo o anonimato dos mesmos, bem como dos dados coletados.

3.4. Dados Clínicos e Laboratoriais

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a avaliação clínica, que compreendeu exame antropométrico e exame físico, e a exames laboratoriais que incluíram HbA1C, peptídeo C, insulina basal, TTOG, elastase fecal-1 e análise genética da mutação do gene *CFTR*.

O valor da dosagem de sódio e cloreto no suor, bem como a porcentagem predita de VEF1 da espirometria e estudo genético, foram obtidos do prontuário do paciente. Caso o paciente não tivesse realizado o estudo genético ou a espirometria no último ano, os mesmos foram solicitados. Os demais exames laboratoriais (HbA1C, peptídeo C, insulina basal e TTOG) foram solicitados para todos os sujeitos do estudo.

Os dados coletados foram anotados numa ficha clínica (Apêndice 3).

3.4.1. Exame Antropométrico

A aferição dos dados antropométricos foi realizada em ambiente hospitalar pelo mesmo observador (M.Z.M.H.P.).

Foram obtidas as medidas de peso e altura segundo as recomendações de Lohman *et al.* (73).

a) Peso

A pesagem foi realizada com indumentária mínima, na balança eletrônica de marca Filizola ID 1500 com graduação em quilogramas, e precisão de 10 gramas. A balança foi calibrada antes do início do estudo.

b) Altura

A aferição da altura foi realizada com o paciente descalço, na posição vertical, com os pés alinhados e apoiados inteiramente no chão; os calcanhares, glúteos, ombros e occipício encostados no antropômetro. A leitura foi realizada diretamente sobre a graduação, em centímetros e milímetros, do antropômetro, sendo a peça cefálica móvel baixada até o ponto mais alto da cabeça do paciente.

3.4.2. Índice de Massa Corporal (IMC)

Com os dados de peso em quilogramas e altura em metros, calculou-se o IMC através da equação:

$$IMC = \frac{Peso(kg)}{Altura^2(m)}$$

O escore z do IMC foi determinado empregando-se o referencial da curva da OMS (74).

De acordo com o escore z do IMC, os sujeitos foram classificados em: magreza (escore $z < -2$), eutrofia ($-2 \leq \text{escore } z \leq +1$), sobrepeso ($+1 < \text{escore } z \leq +2$) e obesidade (escore $z > +2$) (74, 75).

3.4.3. Estadiamento Puberal

O estadiamento puberal foi avaliado conforme os critérios morfométricos de estadiamento de Tanner (76, 77). Os sujeitos foram classificados como pré-púberes quando se encontraram no estadiamento M1 para o sexo feminino e G1 para o sexo masculino; como púberes nos estadiamentos G2, G3 e G4 para o sexo masculino, e M2 e M3 para o sexo feminino; e puberdade completa para os estadiamentos G5 no sexo masculino, e M4 e M5 no sexo feminino, independente da ocorrência da menarca, uma vez que essas pacientes podem não apresentar menarca devido ao comprometimento do estado nutricional.

3.4.4. Exames Laboratoriais

Teste do Suor

O Teste do Suor (TS) foi realizado no Laboratório de Gastropediatria do HC da UNICAMP pelo método clássico de Gibson e Cooke, ou seja, pela análise iônica quantitativa do suor (iontoforese) através da estimulação da pele pela pilocarpina (6).

O resultado foi considerado positivo quando a concentração de cloreto no suor foi maior do que 60 mEq/L (78). Foram exigidas, no mínimo, duas dosagens de cloreto maior do que 60 mEq/L para que o diagnóstico de FC fosse confirmado.

Estudo Genético

A presença de mutações do gene *CFTR* foi determinada pelo Laboratório de Genética Molecular da FCM da UNICAMP por meio de reação de cadeia de polimerase (PCR) e sequenciamento genético.

Gonadotrofina Coriônica Humana (β -HCG)

Todas as pacientes do sexo feminino com menarca anterior à colocação do CGMS realizaram o teste sérico de β -HCG pelo método de eletroquimioluminescência para excluir gravidez.

Elastase Fecal-1 (EL-1)

A função pancreática exócrina foi avaliada no Laboratório de Gastropediatria do HC da UNICAMP através da dosagem de elastase fecal-1 pelo método imunoenzimático (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* – ELISA) ScheBo® *Pancreatic Elastase 1™ Stool Test*. Considerou-se como insuficiência pancreática exócrina valores abaixo de 200 μ g/g (79).

Espirometria

A espirometria considerada foi a realizada no último ano pelo Laboratório de Fisiologia Pulmonar (LAFIP) do Centro de Investigações Pediátricas (CIPED) da UNICAMP, sob as normas da *American Thoracic Society and European Respiratory Society* (ATS-ERS), sendo o VEF1 avaliado em porcentagem do valor predito (80).

Hemoglobina Glicada (HbA1C)

Considerou-se a última HbA1C de cada indivíduo, realizada num período de até 6 meses próximos à colocação do CGMS.

O valor de referência de normalidade considerado foi $HbA1C \leq 6\%$, uma vez que a intenção foi detectar alterações glicêmicas e não diabetes. A cromatografia líquida de alta performance (HPLC) certificada pela *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) foi utilizada como técnica de análise.

Peptídeo C

Considerou-se a dosagem de peptídeo C realizada num período de até 6 meses próximos à colocação do CGMS. O valor de referência adotado foi peptídeo C $\geq 0,8$ ng/ml. A técnica utilizada para a análise foi a da quimioluminescência.

Insulina Basal

Foi analisada pelo método de quimioluminescência, considerando-se como valores de referência 2,0-28,4 μ UI/ml, realizada num período de até 6 meses próximos à colocação do CGMS.

Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTOG)

O teste de tolerância oral à glicose foi realizado num período de até 12 meses próximos à colocação do CGMS, segundo o protocolo da OMS. Após jejum de no mínimo 8 horas foi coletada a primeira amostra de sangue (tempo 0). A seguir, o paciente ingeriu uma solução de glicose padrão, na dose de 1,75g de glicose para cada quilograma de peso, no máximo de 75g, num intervalo de até dois minutos. Após 120 minutos, nova amostra de sangue foi coletada (81), sendo a classificação em normotolerantes (NGT), intolerantes (IGT) e DRFC realizada conforme a recomendação da ADA e ISPAD (2, 42). O método de análise utilizado foi o enzimático colorimétrico.

3.4.5. Monitor Contínuo de Glicose Subcutânea

O monitor contínuo de glicose subcutânea (Medtronic Minimed - CGMS® *System GoldTM*) é um dispositivo aprovado para uso em pacientes ambulatoriais pela *Food and Drug Administration* (FDA). Com aproximadamente 9 x 6 x 2 centímetros, contém um sensor subcutâneo estéril conectado por fio externo ao monitor, que permite o armazenamento dos dados coletados (*MiniMed Solutions Software* versão 1.7a).

O sensor é composto de um microeletrodo de platina com um fino revestimento de glicose oxidase sob várias camadas de uma membrana biocompatível. Uma corrente elétrica é gerada pela glicose oxidase catalisando a oxidação de glicose no líquido intersticial. Esta corrente é transformada em um sinal eletrônico passível de armazenamento, sendo a intensidade do sinal proporcional à quantidade de glicose presente no interstício.

O CGMS mensura dados a cada 10 segundos, e faz uma média a cada cinco minutos, totalizando 288 medidas por dia. Durante o *download*, os valores das glicemias

capilares medidos e inseridos no CGMS foram usados para gerar as constantes de calibração necessárias para converter os sinais do sensor em valores de concentração de glicose no sangue.

O sensor foi instalado, em todos os pacientes pela médica M.Z.M.H.P., no tecido subcutâneo da parede abdominal a pelo menos cinco centímetros da cicatriz umbilical através de um dispositivo de mola e agulha introdutora (*Sen-serter®*) a uma angulação de 40-60°. Após a inserção, o sensor foi conectado ao transmissor e ocluído com curativo transparente, antialérgico e estéril, para identificação de possíveis complicações locais. O dispositivo permaneceu conectado ao paciente em seu domicílio por um período de até três dias durante a semana (Figura 1). A retirada do dispositivo foi realizada em ambiente hospitalar pela médica M.Z.M.H.P. ou pelo responsável legal do paciente em sua residência.



Figura 1. Aplicação do sensor na parede abdominal.

O sensor necessitou ser calibrado diariamente. Para tanto, os pacientes foram orientados a realizar no mínimo duas medidas de glicemia capilar por dia, em qualquer dos horários pré-estabelecidos (jejum, antes do almoço, antes do jantar ou antes de dormir) com o glicosímetro *Contour TS Bayer®* fornecido ao paciente juntamente com o lancetador e respectivas fitas reagentes.

Foi fornecido um informativo simplificado para facilitar o manuseio do aparelho pelo paciente (Apêndice 4). O paciente foi orientado a manter sua dieta típica, executar suas tarefas diárias habitualmente e manter todos os medicamentos de uso contínuo.

Os parâmetros avaliados durante a gravação CGMS foram: picos (se nenhum, 1 ou mais picos) acima de 140 mg/dL e 200 mg/dL, porcentagem do tempo total que os indivíduos permaneceram com valores de glicose intersticial acima de 140 mg/dL e 200 mg/dL e AUC para valores de glicemia intersticial acima de 140 mg/dL e 200 mg/dL. Esses parâmetros são fornecidos pelo *software* do CGMS.

Abaixo observam-se dois gráficos diários de avaliação individual de pacientes do estudo obtidos através do *software* MiniMed Solutions (Figuras 2 e 3).

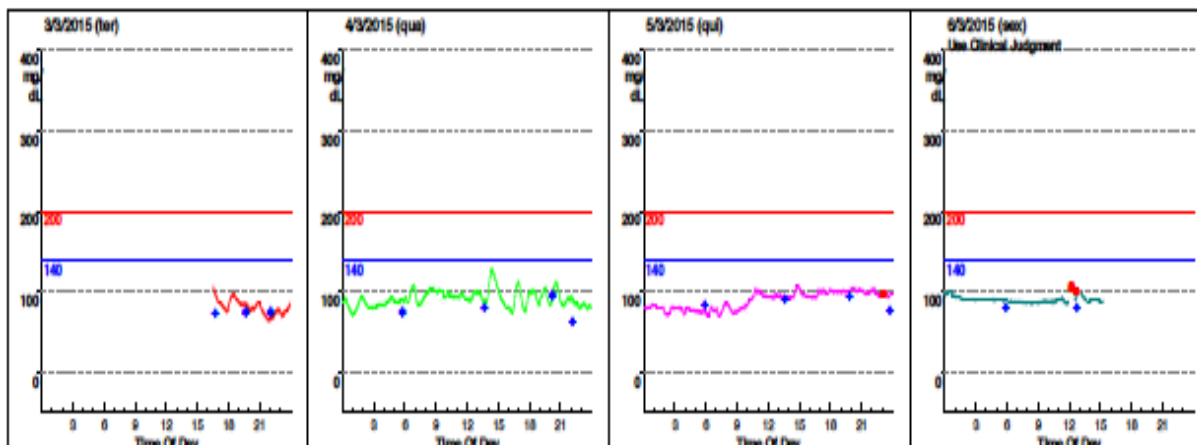


Figura 2. Paciente NGT pelo TTOG sem excursões hiperglicêmicas.

NGT: Normotolerante; TTOG: Teste de tolerância oral à glicose.

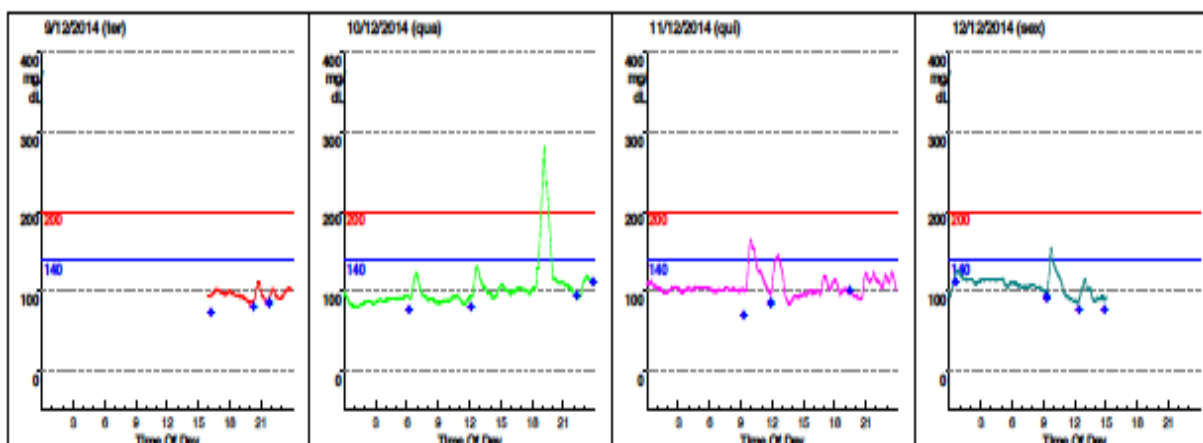


Figura 3. Paciente NGT pelo TTOG com excursões hiperglicêmicas.

NGT: Normotolerante; TTOG: Teste de tolerância oral à glicose.

3.5. Processamento e Análise de Dados

Na análise dos dados foram empregados os *softwares* *Statistical Package for Social Sciences® for Windows* versão 16 (SPSS Inc., Chicago, IL-USA) e *MiniMed Solutions Software* (versão 1.7a).

As variáveis qualitativas foram expressas em frequência absoluta. Determinou-se a média, o desvio padrão, a mediana e os valores mínimo e máximo das variáveis quantitativas.

Os testes *t de Student* e de Mann Whitney foram utilizados para comparar dois grupos independentes, sendo o primeiro utilizado para variáveis com distribuição normal, e o segundo, quando as variáveis não se ajustavam à distribuição normal. Para a comparação de três ou mais grupos independentes, que não se ajustavam à distribuição normal, foi empregado o teste de Kruskal-Wallis.

Na avaliação da associação entre duas variáveis qualitativas foi empregado o teste do qui-quadrado, o teste exato de Fisher para tabelas 2x2, ou o teste de Fisher-Freeman-Halton para tabelas maiores.

Determinou-se os valores de *Odds Ratio* e seu intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para as variáveis presença de picos acima dos valores de 140 mg/dL e 200 mg/dL em relação ao sexo, mutação, TTOG, estadiamento puberal, IMC, função pancreática exócrina, VEF1, HbA1C, dosagem de insulina basal e peptídeo C.

Determinou-se o coeficiente de correlação de Spearman da idade em relação a presença de picos acima de 140 mg/dL e 200 mg/dL, AUC para valores superiores a 140 mg/dL e 200 mg/dL, e porcentagem do tempo total acima de 140 mg/dL e 200 mg/dL.

O nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$) foi adotado para todas as análises estatísticas.

4. RESULTADOS

Foram inicialmente convidados a participar do estudo 63 pacientes que cumpriam os critérios de elegibilidade. Destes, doze não aceitaram participar, um não preencheu os critérios de inclusão, e onze foram eliminados conforme os critérios de exclusão. Ao final, foram obtidas 39 leituras válidas do CGMS, sendo 12 pacientes classificados pelo TTOG como intolerantes à glicose, e 27 como normotolerantes (Figura 4).

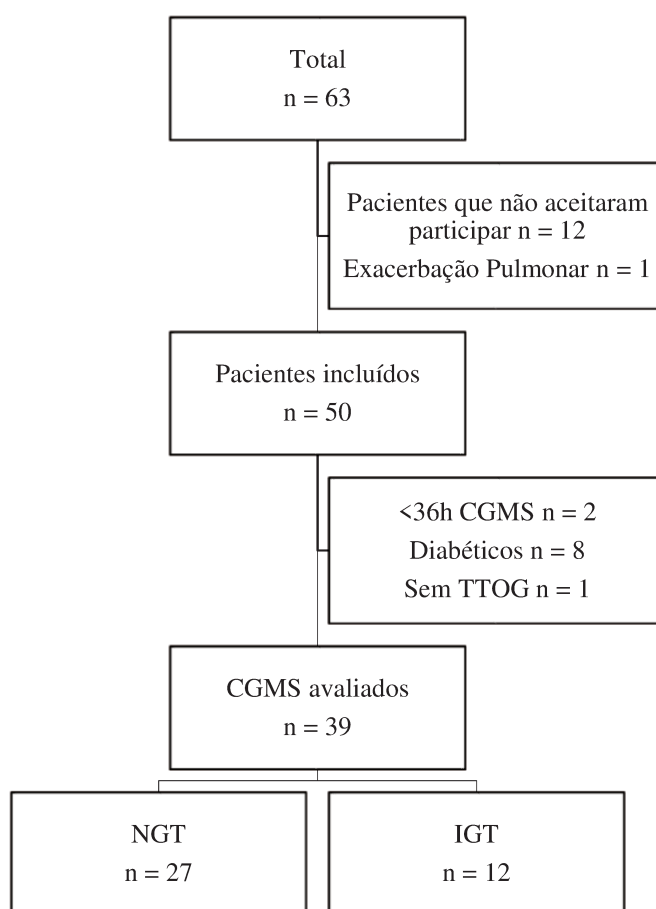


Figura 4. Diagrama de fluxo de CGMS avaliados.

n: número de indivíduos; CGMS: Monitorização contínua de glicose subcutânea; TTOG: Teste de tolerância oral à glicose; NGT: Normotolerantes; IGT: Intolerantes à glicose.

Dos 39 pacientes avaliados, vinte e um eram do sexo masculino; sendo que dezessete apresentavam-se com puberdade completa, dezessete eram púberes e cinco pré-púberes.

Com relação ao IMC, um paciente era obeso, dois sobrepeso, doze magros e vinte eutróficos.

Treze eram homozigotos para mutação F508del; vinte e oito eram insuficientes pancreáticos; doze possuíam a porcentagem predita de VEF1 normal, quinze com comprometimento leve, quatro moderado e sete grave.

Todos os sujeitos incluídos no estudo apresentaram dosagem de insulina basal dentro dos limites da normalidade.

Um indivíduo estava com a mutação do gene *CFTR* em análise ao término do estudo, um indivíduo NGT não realizou espirometria, e doze não coletaram amostra de sangue para a realização da dosagem de peptídeo C.

A distribuição dos grupos normotolerantes e intolerantes em relação ao sexo, estadiamento puberal, IMC, mutação do gene *CFTR*, função pancreática exócrina, VEF1, HbA1C e peptídeo C é apresentada na Tabela 1. Não se observou associação estatisticamente significativa entre a classificação pelo TTOG e as variáveis analisadas.

Tabela 1. Caracterização dos pacientes segundo o TTOG.

		NGT	IGT	Total	p
Sexo	<i>Masculino</i>	13	8	21	0,470 ^a
	<i>Feminino</i>	14	4	18	
Puberdade	<i>Pré-Púbere</i>	3	2	5	0,704 ^b
	<i>Púbere</i>	11	6	17	
	<i>Puberdade Completa</i>	13	4	17	
IMC ^c	<i>Obesidade</i>	1	0	1	0,732 ^b
	<i>Sobrepeso</i>	2	0	2	
	<i>Magreza</i>	7	5	12	
	<i>Eutrofia</i>	14	6	20	
Mutação ^d	<i>Outras^e</i>	19	6	25	0,457 ^f
	<i>F508del/F508del</i>	8	5	13	
Insuficiência Pancreática	<i>Sim</i>	19	9	28	1,000 ^f
Exócrina	<i>Não</i>	8	3	11	
VEF1 ^g	<i>Normal (≥80%)</i>	9	3	12	0,922 ^b
	<i>Leve (60-79%)</i>	10	5	15	
	<i>Moderado (41-59%)</i>	3	1	4	
	<i>Grave (≤40%)</i>	4	3	7	
HbA1c	<i>Normal (≤6%)</i>	24	9	33	0,348 ^f
	<i>Aumentado (>6%)</i>	3	3	6	
Peptídeo C ^h	<i>Normal (≥0,8)</i>	18	7	25	1,000 ^f
	<i>Diminuído (<0,8)</i>	2	0	2	

NGT: Normotolerante; IGT: Intolerante; IMC: Índice de massa corporal; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; HbA1C: Hemoglobina glicada.

^a Probabilidade do teste do qui-quadrado com correção de continuidade.

^b Probabilidade bilateral do teste de Fisher-Freeman-Halton.

^c 4 indivíduos com idade >18 anos.

^d 1 indivíduo com mutação em análise.

^e Outras: dois alelos que não homozigose F508del/F508del.

^f Probabilidade bilateral do teste exato de Fisher.

^g 1 indivíduo NGT não realizou espirometria.

^h 12 indivíduos não coletaram peptídeo C.

A média de idade entre os grupos analisados (normotolerantes e intolerantes) foi similar. Entre os pacientes normotolerantes a idade variou de 10,8 a 19,5 anos ($15 \pm 2,9$), e entre os intolerantes, de 10,8 a 19,2 anos ($15,4 \pm 2,4$), $p=0,711$ (teste *t de Student*).

Na Tabela 2 são apresentadas as distribuições do tempo total de permanência com o CGMS e os valores mínimo, máximo, média e mediana da glicose intersticial em relação à classificação pelo TTOG.

Tabela 2. Valores de glicose intersticial e tempo total de permanência com CGMS em relação ao TTOG.

		n	Média	DP	Mín.	Mediana	Máx.	p
Mínimo do Sensor (mg/dL)	NGT	27	60,8	12,7	40	63	80	0,360
	IGT	12	56,7	10,3	40	58,5	73	
Média do Sensor (mg/dL)	NGT	27	97	10	78	100	116	0,419
	IGT	12	95,3	7,2	79	96,5	103	
Máximo do Sensor (mg/dL)	NGT	27	174,9	65,1	98	164	400	0,773
	IGT	12	170,4	40,9	119	158	267	
Tempo Total (min.)	NGT	27	4193,5	496	2475,0	4255,0	5800,0	0,573
	IGT	12	4151,3	315,1	3520,0	4282,5	4475,0	

NGT: Normotolerante; IGT: Intolerante; n: Frequência absoluta; DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; min.: minutos.

p = probabilidade do teste de Mann-Whitney.

4.1. Número de Picos acima de 140 mg/dL

Vinte e oito sujeitos apresentaram um ou mais picos acima de 140 mg/dL na leitura do CGMS. A distribuição da presença ou ausência de picos acima de 140 mg/dL em relação ao sexo, mutação do gene *CFTR*, IMC, estadiamento puberal, função pancreática exócrina, e VEF1 não demonstrou associação estatisticamente significativa, sendo apresentada na Tabela 3.

Não houve correlação entre número de picos acima de 140 mg/dL e idade dos pacientes ($r_s = -0,178$, $p = 0,364$) (Figura 5).

Tabela 3. Número de picos acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros clínicos, mutação, VEF1 e função pancreática exócrina.

	1 ou Mais n	Nenhum n	Total	p	OR	IC 95%
Sexo						
<i>Masculino</i>	16	5	21	0,722	1,60	0,39; 6,51
<i>Feminino</i>	12	6	18		1,00	
Mutação						
<i>Outras</i>	16	9	25		1,00	
<i>F508del/F508del</i>	11	2	13	0,267	3,09	0,56; 17,17
IMC						
<i>Obesidade</i>	1	0	1	1,000	ND	ND
<i>Sobrepeso</i>	0	2	2	0,121	0	ND
<i>Magreza</i>	12	0	12	0,061	ND	ND
<i>Eutrofia</i>	14	6	20		1,00	
Puberdade						
<i>Pré-púbere</i>	5	0	5	0,289	ND	ND
<i>Púbere</i>	11	6	17	1,000	0,76	0,18; 3,23
<i>Completa</i>	12	5	17		1,00	
Insuf. Pancreática Ex.						
<i>Sim</i>	21	7	28	0,694	1,71	0,38; 7,66
<i>Não</i>	7	4	11		1,00	
VEF1						
<i>Normal ($\geq 80\%$)</i>	7	5	12		1,00	
<i>Leve (60-79%)</i>	11	4	15	0,447	1,96	0,39; 9,92
<i>Moderado (41-59%)</i>	4	0	4	0,244	ND	ND
<i>Grave ($\leq 40\%$)</i>	6	1	7	0,333	4,29	0,39; 47,63

n: Frequência absoluta; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança de 95% do OR; ND: Não definido; IMC: Índice de massa corporal; Insuf. Pancreática Ex.: Insuficiência pancreática exócrina; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

p = Probabilidade bilateral do teste exato de Fisher.

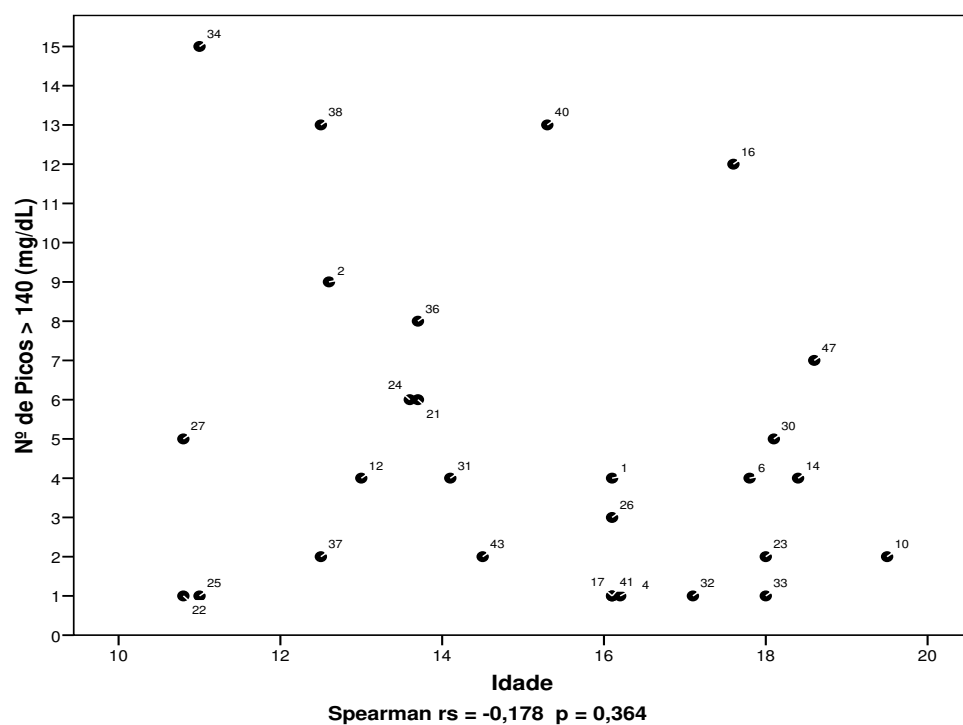


Figura 5. Picos de glicemia intersticial acima de 140 mg/dL em relação à idade.

rs: Correlação de Spearman

Ainda considerando-se o número de picos acima de 140 mg/dL não se observou associação estatisticamente significativa em relação aos exames laboratoriais (Tabela 4).

Tabela 4. Número de picos acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros laboratoriais.

	1 ou Mais	Nenhum	Total	p	OR	IC 95%
	n	n				
TTOG						
NGT	18	9	27	0,446	1,00	0,45; 13,90
IGT	10	2	12		2,50	
HbA1c						
Normal ($\leq 6\%$)	22	11	33	0,157	1,00	ND
Aumentado ($> 6\%$)	6	0	6		ND	
Peptídeo C						
Normal ($\geq 0,8$)	17	8	25	1,000	1,00	0,02; 8,52
Diminuído ($< 0,8$)	1	1	2		0,47	

n: Frequência absoluta; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança de 95% do OR; ND: Não definido; TTOG: Teste de tolerância oral à glicose; NGT: Normotolerante; IGT: Intolerante; HbA1C: Hemoglobina glicada.

p = Probabilidade bilateral do teste exato de Fisher.

Tabela 5. AUC de pacientes com picos acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros clínicos, mutação, VEF1 e função pancreática exócrina.

	n	Média	DP	Mín.	Mediana	Máx.	p
Sexo							
Masculino	16	0,94	1,06	0	1	4	0,961 ^a
Feminino	12	1,83	3,10	0	0,5	10	
Mutação							
Outras	16	1,0	1,5	0	1	6	0,853 ^a
F508del/F508del	11	1,5	2,9	0	1	10	
IMC							
Obesidade	1	1	-	1	1	1	0,902 ^b
Magreza	12	1,42	1,88	0	1	6	
Eutrofia	14	1,36	2,59	0	1	10	
Puberdade							
Pré-púbere	5	0,6	0,89	0	0	2	0,360 ^b
Púbere	11	1,64	1,86	0	1	6	
Completa	12	1,33	2,81	0	0,5	10	
Insuf. Pancreática Ex.							
Sim	21	1,05	1,36	0	1	6	0,800 ^a
Não	7	2,14	3,76	0	0	10	
VEF1							
Normal (≥80%)	7	0,86	0,69	0	1	2	0,656 ^b
Leve (60-79%)	11	2	3,19	0	1	10	
Moderado (41-59%)	4	1,5	1,73	0	1	4	
Grave (≤40%)	6	0,5	0,84	0	0	2	

AUC: Área abaixo da curva; n: Frequência absoluta; DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; IMC: Índice de massa corporal; Insuf. Pancreática Ex.: Insuficiência pancreática exócrina; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

^a Probabilidade do teste de Mann-Whitney.

^b Probabilidade do teste de Kruskal-Wallis.

Na análise da AUC considerando-se todos os sujeitos que apresentaram valores acima de 140 mg/dL na leitura do CGMS em relação aos parâmetros laboratoriais, observaram-se diferenças estatisticamente significativas para TTOG (p=0,044) e HbA1C

($p=0,026$), sendo a maior mediana de AUC presente nos sujeitos normotolerantes no TTOG e com $HbA1C \leq 6\%$).

Tabela 6. AUC de pacientes com picos acima 140 mg/dL em relação a parâmetros laboratoriais.

	n	Média	DP	Mín.	Mediana	Máx.	p
TTOG							
NGT	18	1,72	2,49	0	1	10	0,044
IGT	10	0,6	1,26	0	0	4	
HbA1c							
Normal (≤6%)	22	1,64	2,36	0	1	10	0,026
Aumentado (>6%)	6	0,17	0,41	0	0	1	
Peptídeo C							
Normal (≥0,8)	17	1,47	2,45	0	1	10	0,313
Diminuído (<0,8)	1	2,0	-	2	2	2	

AUC: Área abaixo da curva; n: Frequência absoluta; DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; TTOG: Teste de tolerância oral à glicose; NGT: Normotolerante; IGT: Intolerante; HbA1C: Hemoglobina glicada.

p = Probabilidade do teste de Mann-Whitney.

Quando a mesma análise é feita em relação aos parâmetros laboratoriais, porém considerando-se apenas valores de AUC acima de zero, não se observam diferenças estatisticamente significativas).

Tabela 7. AUC maior que zero de pacientes com picos acima 140 mg/dL em relação a parâmetros laboratoriais.

	n	Média	DP	Mín.	Mediana	Máx.	p
TTOG							
NGT	13	2,38	2,66	1	1	10	0,822
IGT	3	2,00	1,73	1	1	4	
HbA1c							
Normal (≤6%)	15	2,40	2,53	1	1	10	0,399
Aumentado (>6%)	1	1,00	-	1	1	1	

AUC: Área abaixo da curva; n: Frequência absoluta; DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; TTOG: Teste de tolerância oral à glicose; NGT: Normotolerante; IGT: Intolerante; HbA1C: Hemoglobina glicada.

p = Probabilidade do teste de Mann-Whitney.

4.3. Porcentagem de Tempo Total acima de 140 mg/dL

A distribuição dos valores da porcentagem do tempo total nos quais as leituras do CGMS foram superiores a 140 mg/dL em relação ao sexo, mutação, IMC, estadiamento puberal, função pancreática exócrina e VEF1, é apresentada na Tabela 8.

Não houve correlação entre porcentagem de tempo total acima de 140 mg/dL e idade dos pacientes ($r_s = -0,154$, $p = 0,433$) (Figura 7).

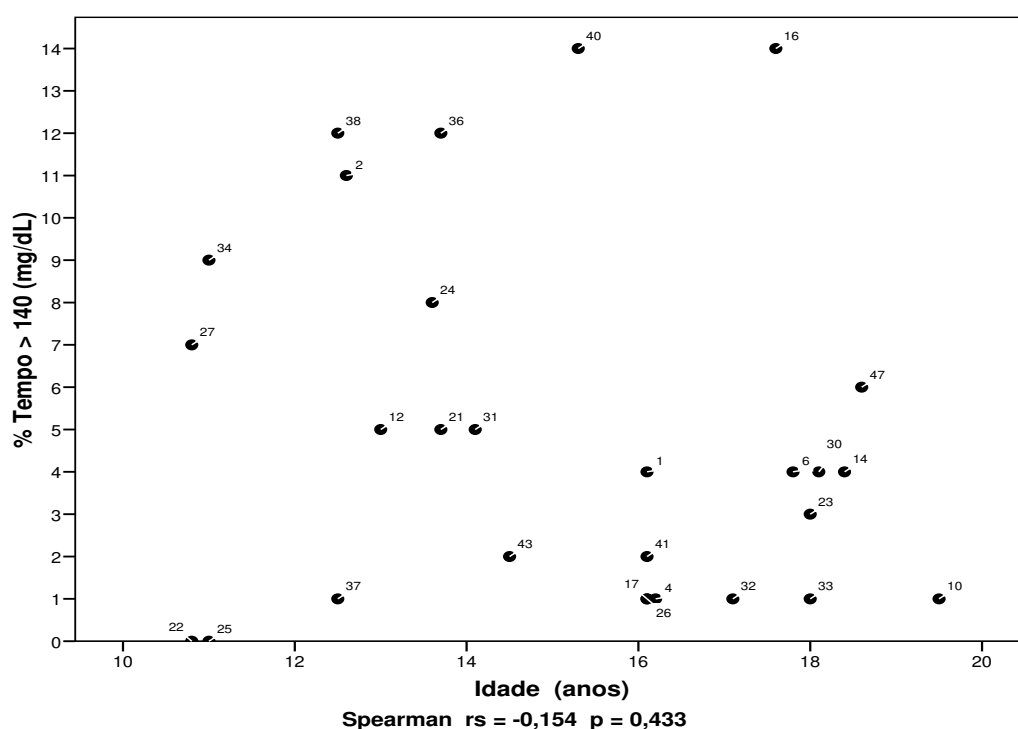


Figura 7. Porcentagem de tempo total de permanência com CGMS e glicemia intersticial acima de 140 mg/dL em relação à idade.

rs: Correlação de Spearman

Tabela 8. Porcentagem de tempo total de permanência com CGMS e glicemia intersticial acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros clínicos, mutação, VEF1 e função pancreática exócrina.

	n	Média	DP	Mín.	Mediana	Máx.	p
Sexo							
Masculino	16	4,88	4	0	4	14	0,760 ^a
Feminino	12	5	4,99	0	3	14	
Mutação							
Outras	16	4,0	3,7	0	4	12	0,382 ^a
F508del/F508del	11	5,5	4,6	1	4	14	
IMC							
Obesidade	1	4	-	4	4	4	0,896 ^b
Magreza	12	5,67	4,85	0	4,5	14	
Eutrofia	14	4,64	4,22	0	3,5	14	
Puberdade							
Pré-púbere	5	3,6	5,13	0	1	12	0,092 ^b
Púbere	11	6,82	4,21	1	6	14	
Completa	12	3,75	3,89	1	2,5	14	
Insuf. Pancreática Ex.							
Sim	21	4,9	3,73	0	4	12	0,503 ^a
Não	7	5	6,27	0	1	14	
VEF1							
Normal (≥80%)	7	4,29	3,04	0	4	9	0,552 ^b
Leve (60-79%)	11	5,82	5,31	1	4	14	
Moderado (41-59%)	4	6,5	5,45	1	5,5	14	
Grave (≤40%)	6	3	2,97	0	2,5	8	

n: Frequência absoluta; DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; IMC: Índice de massa corporal; Insuf. Pancreática Ex.: Insuficiência pancreática exócrina; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

^a probabilidade do teste de Mann-Whitney.

^b probabilidade do teste de Kruskal-Wallis.

Em relação à distribuição de porcentagem do tempo total para valores de glicemia intersticial acima de 140 mg/dL e exames laboratoriais, observou-se diferença estatisticamente significativa ($p=0,027$) somente em relação a dosagem de HbA1C, sendo a menor mediana presente no grupo de pacientes com HbA1C >6% (Tabela 9).

Tabela 9. Porcentagem de tempo total de permanência com CGMS e glicemia intersticial acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros laboratoriais.

	n	Média	DP	Mín.	Mediana	Máx.	p
TTOG							
NGT	18	5,56	4,48	0	4,5	14	0,357
IGT	10	3,8	4,13	1	2	14	
HbA1c							
Normal ($\leq 6\%$)	22	5,82	4,46	0	4,5	14	0,027
Aumentado ($> 6\%$)	6	1,67	1,75	0	1	5	
Peptídeo C							
Normal ($\geq 0,8$)	17	5,29	4,84	1	4	14	0,371
Diminuído ($< 0,8$)	1	9	-	9	9	9	

n: Frequência absoluta; DP: Desvio padrão; Mín.: Mínimo; Máx.: Máximo; TTOG: Teste de tolerância oral à glicose; NGT: Normotolerante; IGT: Intolerante HbA1C: Hemoglobina glicada.

p = Probabilidade do teste de Mann-Whitney.

4.4. Número de Picos acima de 200

Seis sujeitos apresentaram um ou mais picos acima de 200 mg/dL. A distribuição da presença ou ausência desses picos em relação ao sexo, mutação do gene *CFTR*, IMC, estadiamento puberal, função pancreática exócrina e VEF1 é apresentada na Tabela 10.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação à distribuição de picos acima de 200 mg/dL e parâmetros laboratoriais (Tabela 11).

Não houve correlação entre a presença de picos acima de 200 mg/dL e idade dos pacientes ($r_s = -0,339$, $p = 0,510$).

Tabela 10. Número de picos acima de 200 mg/dL em relação aos parâmetros clínicos, mutação, VEF1 e função pancreática exócrina.

	1 ou Mais	Nenhum	Total	p	OR	IC 95%
	n	n				
Sexo						
<i>Masculino</i>	3	18	21	1,000	0,83	0,15; 4,75
<i>Feminino</i>	3	15	18		1,00	
Mutação						
<i>Outras</i>	2	23	25		1,00	0,50; 23,93
<i>F508del/F508del</i>	3	10	13	0,314	3,45	
IMC						
<i>Obesidade</i>	1	0	1	0,190	ND	ND
<i>Sobrepeso</i>	0	2	2	1,000	0	ND
<i>Magreza</i>	2	10	12	1,000	1,13	0,16; 7,98
<i>Eutrofia</i>	3	17	20		1,00	
Puberdade						
<i>Pré-púbere</i>	0	5	5	1,00	0	ND
<i>Púbere</i>	4	13	17	0,656	2,31	0,36; 14,71
<i>Completa</i>	2	15	17		1,00	
Insuf. Pancreática Ex.						
<i>Sim</i>	4	24	28	1,000	0,75	0,12; 4,83
<i>Não</i>	2	9	11		1,00	
VEF1						
<i>Normal ($\geq 80\%$)</i>	2	10	12		1,00	
<i>Leve (60-79%)</i>	3	12	15	1,000	1,25	0,17; 9,02
<i>Moderado (41-59%)</i>	1	3	4	1,000	1,67	0,11; 25,43
<i>Grave ($\leq 40\%$)</i>	0	7	7	0,508	0	ND

n: Frequência absoluta; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança de 95% do OR; ND: Não definido; IMC: Índice de massa corporal; Insuf. Pancreática Ex.: Insuficiência pancreática exócrina; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo.

p = Probabilidade bilateral do teste exato de Fisher.

Tabela 11. Número de picos acima de 200 mg/dL em relação aos parâmetros laboratoriais.

		1 ou Mais	Nenhum	Total	p	OR	IC 95%
		n	n				
TTOG							
	<i>NGT</i>	4	23	27	1,000	1,00	0,18; 7,33
	<i>IGT</i>	2	10	12		1,15	
HbA1c							
	<i>Normal ($\leq 6\%$)</i>	6	27	33	0,563	1,00	ND
	<i>Aumentado ($> 6\%$)</i>	0	6	6		0	
Peptídeo C							
	<i>Normal ($\geq 0,8$)</i>	2	23	25	0,213	1,00	0,5; 261,97
	<i>Diminuído ($< 0,8$)</i>	1	1	2		11,5	

n: Frequência absoluta; OR: Odds ratio; IC 95%: Intervalo de confiança de 95% do OR; ND: Não definido; TTOG: Teste de tolerância oral à glicose; NGT: Normotolerante; IGT: Intolerante; HbA1C: Hemoglobina glicada.

p = Probabilidade bilateral do teste exato de Fisher.

4.5. AUC 200

Dentre os seis pacientes que fizeram picos acima de 200 mg/dL pela leitura do CGMS (3M/3F), quatro eram normotolerantes pelo TTOG, três homozigotos para mutação F508del, quatro tinham insuficiência pancreática e dois apresentavam-se com puberdade completa.

A AUC para valores superiores a 200 mg/dL variou de 0 a 6.

Os valores de HbA1C e insulina basal encontraram-se dentro dos valores da normalidade para todos os seis sujeitos.

Não houve correlação pelo cálculo do coeficiente de correlação de Spearman entre AUC 200 mg/dL e idade dos pacientes ($r_s = 0,395$, $p = 0,439$)

4.6. Porcentagem de Tempo Total acima de 200 mg/dL

A porcentagem do tempo total que os indivíduos permaneceram com valores acima de 200 mg/dL na leitura do CGMS variou de 0 a 4.

Os valores de HbA1C e insulina basal encontraram-se dentro dos valores de normalidade para todos os seis sujeitos.

Não houve correlação pelo cálculo do coeficiente de correlação de Spearman entre porcentagem de tempo total acima de 200 mg/dL e idade dos pacientes ($r_s = 0,441$, $p = 0,381$).

No apêndice encontram-se os dados individuais dos sujeitos normotolerantes com picos acima de 140 mg/dL e 200 mg/dL, e intolerantes com picos acima de 200 mg/dL (Apêndice 5, 6 e 7).

5. DISCUSSÃO

Assim como descrito na literatura (57, 58, 82, 83) demonstramos que as avaliações laboratoriais convencionais (HbA1c, dosagem de insulina basal, peptídeo C e TTOG padrão em 0 e 120 minutos) são pouco sensíveis à disfunção precoce do metabolismo da glicose na população com FC.

O CGMS tem sido apresentado na literatura como uma ferramenta útil para manejo terapêutico do diabetes (84); existem alguns estudos utilizando o CGMS na população com FC (65, 67, 68), porém não há um consenso sobre seu uso como triagem de anormalidades glicêmicas.

Estudos se referem ao TTOG como um método inadequado para a população com FC, principalmente com o teste padrão que utiliza apenas os valores de glicose nos tempos 0 e 120 minutos (23, 52, 67). Ademais, os valores de corte utilizados para o TTOG baseiam-se em uma população sem FC (52, 65).

Segundo o protocolo do *Royal Brompton Hospital* o CGMS consegue detectar alterações glicêmicas não identificadas pelo TTOG e por glicemias capilares aleatórias, além de obter informações adicionais como efeito da dieta, exercícios e tratamentos sobre os níveis de glicose (21).

As indicações para uso do CGMS segundo esse protocolo são:

- Decisão sobre início de tratamento com a insulina se glicemias >140 mg/dL;
- Se há perda ponderal ou diminuição da função pulmonar, sendo outras causas possíveis descartadas;
- Auxiliar no regime de escolha de insulina;
- Controle de indivíduos já diagnosticados com DRFC e em tratamento com insulina.

Desde 2014, o *Royal Brompton Hospital* utiliza o CGMS como uma ferramenta diagnóstica para distúrbios do metabolismo da glicose em pacientes com diagnóstico de FC (21, 85).

Em nosso estudo, observamos que nenhuma variável clínica ou laboratorial permitiu a diferenciação entre os pacientes com FC que apresentaram excursões hiperglicêmicas (> 140 ou > 200 mg/dL) e os que não as apresentaram.

Segundo Ode *et al.* (63) cerca de 20% das crianças categorizadas como normais pelo TTOG apresentam níveis de glicose acima de 200 mg/dL em outros tempos do mesmo

teste, o que está relacionado a um desenvolvimento precoce de DRFC.

Brodsky *et al.* (86) demonstraram que elevações em horários não tradicionais do TTOG são comuns na FC, e que elevações dos níveis glicêmicos no tempo de 60 minutos poderia ser prejudicial, ou ser um marcador precoce para o agravamento da doença pulmonar (VEF1).

Assim como Moreau *et al.* (68), Jefferies *et al.* (67), O'Riordan *et al.* (71) e Mainguy *et al.* (87), nossos resultados demonstram que o CGMS pode ser uma ferramenta útil para a detecção precoce de glicemias anormais que não foram identificadas pelo TTOG convencional em pacientes com FC

Em acordo com Moreau *et al.* (68) e Mainguy *et al.* (87), demonstramos que mesmo os indivíduos classificados pelo TTOG como normotolerantes apresentam picos maiores do que 200 mg/dL. Em nossa casuística, 14,8% (4/27) dos pacientes considerados normotolerantes apresentaram ao menos 1 pico acima de 200 mg/dL.

Dessa forma, concordamos com Brancato *et al.* (66), Schiaffini *et al.* (88) e Soliman *et al.* (89) que o CGMS é um parâmetro confiável para avaliar o risco de pacientes jovens com FC sem diabetes, sendo superior ao TTOG em prever o diabetes em crianças com FC e hiperglicemia incidental.

Esses resultados suportam nossa sugestão da utilização do CGMS como uma ferramenta diagnóstica complementar nessa população, uma vez que esse aumento nos tempos não convencionais poderia ocorrer em qualquer tempo intermediário do TTOG, o que dificulta ainda mais a realização do teste.

A realização do TTOG é morosa, pois a ingesta de uma solução concentrada de glicose muitas vezes provoca náuseas e vômitos, principalmente na faixa etária pediátrica, o que impossibilita a realização do teste. Além da necessidade de várias coletas de sangue em tempos diversos, o que inclusive limita o número de pacientes a serem atendidos pelo laboratório, uma vez que é necessário que o paciente permaneça no laboratório durante todo o período da coleta das amostras. Ademais, muitos pacientes são de cidades distantes, permanecendo por um período prolongado em jejum, fator que aumenta o risco de hipoglicemia nesses pacientes (90).

Sabe-se que a adesão dos pacientes com FC em relação à realização do TTOG como exame de triagem não é adequada. Um estudo americano demonstrou que 21,5% dos pacientes agendados para coleta do TTOG não fizeram o exame (91).

Boudreau *et al.* (52) identificaram que apenas 47,2% dos pacientes com FC agendados para coleta do TTOG compareceram ao exame; e isso se deve às dificuldades

acima mencionadas, além do fato de o paciente querer negar a existência de outra doença associada à FC, e de a insulina ser o único tratamento existente para o DRFC.

A segurança do uso do CGMS com relação aos valores de glicose intersticial e capilar já está bem estabelecida. Inclusive, em 2016, houve um “*Consensus Conference*” realizada pela Associação Americana dos Endocrinologistas Clínicos e pelo Colégio Americano de Endocrinologia que presumiu a substituição da glicemia capilar pelo CGMS (61).

Dobson *et al.* (70) estudaram gravações do CGMS em pacientes com FC não-diabéticos (n = 21) e em controles sem FC (n = 21) e constataram que os valores obtidos pelo CGMS se correlacionaram com os de glicemia capilar em ambos os grupos ($r = 0,77$, $p < 0,001$ para o grupo FC, e $r = 0,70$, $p < 0,001$ para o grupo controle) e com as medidas de glicose no sangue venoso ($r = 0,57$, $p < 0,001$ para o grupo FC, e $r = 0,36$, $p < 0,001$ para o grupo controle).

Mainguy *et al.* (87) identificaram que pacientes classificados como NGT pelo TTOG seriam pela análise do CGMS classificados como DRFC (8/29) ou IGT (8/29). Também observaram um maior número de sujeitos do sexo masculino com DRFC, e HbA1C dentro dos valores de normalidade mesmo para pacientes com diagnóstico de DRFC. Dessa forma, o TTOG estaria deixando de diagnosticar o DRFC, retardando seu manejo terapêutico.

A detecção precoce dos desarranjos glicêmicos poderia beneficiar os pacientes com FC, visto que alguns estudos sugerem melhorias clínicas com uso de insulina nos casos de intolerância à glicose e glicemias indeterminadas (51, 92, 93), pressupondo uma redução de custos para essa população devido a um menor número de complicações (46, 52, 61, 94).

A inclusão do CGMS na rotina de exames dos pacientes com FC pode melhorar o rastreamento e diagnóstico do DRFC, bem como auxiliar no seu monitoramento e condução (65).

De acordo com os resultados do nosso estudo, parâmetros clínicos e laboratoriais (idade, IMC, sexo, estadiamento puberal, mutação do gene *CFTR*, função pancreática exócrina, função pulmonar, TTOG, HbA1C, insulina e peptídeo C) falharam em prever hiperglicemias incidentais na população com FC. Lombardo *et al.* (41) também não identificaram parâmetros clínicos ou metabólicos que conseguissem prever essas alterações no metabolismo da glicose. Na população estudada por Lombardo *et al.*, a produção de insulina global diminuiu significativamente em 13 anos de seguimento, principalmente naqueles que desenvolveram DRFC; o dano das células β ocorreu independente da resposta ao TTOG, uma vez que foi identificada mesmo em pacientes com TTOG normal. Esses dados

sugerem que o agravo às células β antecedem e, provavelmente, causam as anormalidades no metabolismo da glicose nos pacientes com FC.

Da mesma forma, Lanng *et al.* (95, 96) não detectaram diferenças entre estado nutricional, severidade da doença pulmonar e idade entre os pacientes classificados como NGT e IGT pelo TTOG.

No estudo multicêntrico controlado prospectivo de Yi *et al.* (97) 39% das crianças, entre 3 meses e 6 anos de idade, estudadas apresentaram alteração no metabolismo da glicose (DRFC, IGT e glicemia indeterminada) pelo TTOG, não sendo identificada relação entre metabolismo anormal da glicose e sexo, idade, mutação do gene CFTR, e escore z de IMC.

Segundo Cucinotta *et al.* (64), sexo e idade falharam em prever o desenvolvimento do DRFC.

Coriati *et al.* (47) não encontraram relação entre a classificação do TTOG em pacientes adultos com FC e IMC, idade, genótipo e sexo.

Ode *et al.* (63) não encontraram diferenças entre os grupos NGT, IGT e glicemia indeterminada, e as variáveis percentil de IMC, VEF1, sexo e idade.

Apesar dos estudos supracitados não encontrarem diferenças entre as variáveis clínico-laboratoriais e alterações no metabolismo da glicose, outros estudos demonstram que pacientes com FC em homozigose para a mutação F508del, sexo feminino, com idade mais avançada e com insuficiência pancreática exócrina apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de DRFC (31, 32). No entanto, em nosso estudo excluímos a população diabética, provavelmente por este motivo não encontramos as diferenças descritas, além do que, nosso objetivo foi descrever o perfil glicêmico dos pacientes com FC não diabéticos, e com isso, detectamos a ocorrência de hiperglicemias principalmente na população considerada “normotolerante” pelo TTOG. O fato de não termos identificado nenhuma variável clínica ou laboratorial que diferenciasse os NGT dos IGT sugere que esses grupos não são distintos, isto é, essas hiperglicemias incidentais já poderiam levar a algum grau de comprometimento clínico na população com FC (51). Contudo, temos que levar em consideração que a adesão ao tratamento não foi avaliada nesse estudo, portanto uma má adesão também poderia ter sido o motivo da não diferenciação desses grupos de pacientes. Também não avaliamos os efeitos diretos da dieta e atividade física na população estudada.

Com relação à mutação, Lanng *et al.* (98) não identificaram relação entre o genótipo e a insuficiência pancreática endócrina, o que também não foi detectado nesse estudo; todavia, a população brasileira apresenta uma grande miscigenação, não sendo a

homozigose para o F508del tão frequente quanto na população européia e norte-americana (12, 13). Talvez por este motivo, e também devido ao pequeno número de casos estudados, não identificamos diferenças com relação à insuficiência pancreática endócrina e mutação do gene *CFTR*. Entretanto, esta diferenciação é observada em pacientes já considerados diabéticos pelo TTOG, e o que estamos avaliando é uma população não diabética.

Pouco se conhece sobre a função endócrina pancreática previamente ao desenvolvimento da intolerância à glicose na FC, sendo que o aparecimento e os mecanismos subjacentes das anormalidades mais precoces da secreção de insulina não são reconhecidos pelo TTOG. Apesar de pacientes com insuficiência pancreática se apresentarem como NGT ao TTOG, já possuem uma secreção diminuída de insulina com maiores excursões glicêmicas pós-prandiais quando comparados a pacientes sem FC, e com FC e suficiência pancreática, por esse motivo a detecção precoce dessas anormalidades glicêmicas poderia prevenir ou retardar a progressão para o DRFC (99).

Originalmente os valores de corte utilizados no TTOG correspondiam ao risco de desenvolvimento de retinopatia na população diabética (100), porém essa comorbidade não é de grande importância para população com FC (33); para essa população o que deve ser considerado é a piora da função pulmonar e do estado nutricional que ocorrem na fase pré-diabética e que não é identificada pelo TTOG, sendo portanto essencial a detecção precoce das anormalidades glicêmicas na FC (52).

Segundo nossos resultados, não são todos os parâmetros fornecidos pelo CGMS que devem ser utilizados para a avaliação das excursões glicêmicas. Identificamos que a análise do CGMS pelos valores de AUC, para a população estudada, não são confiáveis, pois o software faz o cálculo da área em intervalos de 5 minutos, dessa forma, pacientes que fazem picos isolados em intervalos menores do que 5 minutos não possuem suas áreas computadas, o que prejudica a avaliação individual. Ademais, se uma excursão retorna ao normal e permanece dentro dos limites pré-estabelecidos por um período menor do que 30 minutos e novamente ultrapassa esse limite, é considerada como uma continuação da primeira excursão glicêmica. Uma nova excursão glicêmica somente é considerada quando os valores de glicose retornam à faixa alvo, pré-determinada pelo pesquisador no momento do download dos dados do CGMS, durante pelo menos 30 minutos e, em seguida, excedem de novo os valores pré-estabelecidos. Provavelmente, por esse motivo, a relação entre AUC para valores acima de 140 mg/dL e TTOG e HbA1C apresentaram diferenças estatísticas significativas, uma vez que quando realizada a análise desconsiderando AUC com valores iguais a zero (apesar de os

sujeitos terem apresentado picos de glicose superiores a 140 mg/dL) não identificamos diferenças estatisticamente significantes para as mesmas variáveis (Tabela 7).

Verificamos que houve diferença estatisticamente significativa entre que AUC 140 mg/dL e TTOG, sendo a média e mediana de AUC maiores para os paciente considerados “normotolerantes” pelo exame de triagem TTOG, ou seja, esses pacientes apresentam maiores AUC para valores de glicose intersticial acima de 140 mg/dL do que os pacientes classificados como “intolerantes”, o que significa que apesar do TTOG não ter identificado essas alterações glicêmicas, as mesmas foram detectadas pelo CGMS.

Com relação a avaliação de AUC para valores superiores a 140 mg/dL e HbA1C existem alguns tópicos a serem considerados, pois sabe-se que a HbA1C não é um bom método de triagem para pacientes com FC, uma vez que devido a hipóxia e inflamação crônicas presentes nessa população os processos de glicação não ocorrem da mesma forma que numa população saudável, e a meia vida da hemácea é menor, podendo resultar em valores dentro da normalidade, mesmo naqueles pacientes com distúrbios glicêmicos identificados pelo TTOG (42, 52, 53).

Sugerimos, então, que o parâmetro do CGMS a ser utilizado para avaliações individuais na população com FC seja o de número de picos, uma vez que não há descrição no manual do software sobre como o valor de porcentagem de tempo total é calculado. Em nossos resultados identificamos dois pacientes que apresentaram picos acima de 140 mg/dL e que possuem sua porcentagem de tempo total considerada como zero pela análise do software. Contudo se observarmos a porcentagem de tempo total com glicemia intersticial acima de 140 mg/dL em relação a parâmetros laboratoriais, podemos notar que os valores normais de HbA1C estão relacionados com uma média, mediana e valor máximo de porcentagem de tempo total acima de 140 mg/dL maiores do que os indivíduos com HbA1C aumentada. Não existe descrição no manual do CGMS (*Medtronic MiniMed CGMS® System Gold™*) sobre como o cálculo de porcentagem de tempo total é efetuado.

Na análise realizada desconsiderando-se as porcentagens de tempo total iguais a zero o p valor foi de 0,041. As mesmas considerações em relação a HbA1C que foram realizadas na avaliação de AUC para valores acima de 140 mg/dL devem ser ponderadas (hipóxia e inflamação crônicas). Isto posto, não consideramos a porcentagem de tempo como um parâmetro útil para avaliação individual desses pacientes.

Dessa forma, propomos que o TTOG seja mantido como um teste de triagem considerando sua acessibilidade e custo, sendo o CGMS indicado em centros de referência àqueles casos nos quais o TTOG possui um resultado normal.

Sabe-se que existe um atraso entre a medida de glicose plasmática e intersticial, porém o software é preparado para corrigir este atraso. Contudo, mesmo que esse atraso não fosse corrigido, o importante para o diagnóstico é se o paciente faz ou não excursões glicêmicas. Esse atraso é mais importante na decisão terapêutica do que para documentar as excursões.

Ademais, o TTOG utiliza-se de uma sobrecarga de glicose e o CGMS avalia o paciente em sua dieta rotineira; portanto se um paciente faz hiperglicemia sem uma sobrecarga de glicose, é esperado que ele tenha valores glicêmicos ainda maiores em sobrecarga.

A detecção precoce dessas excursões glicêmicas poderia possibilitar um manejo precoce do diabetes, prevenindo suas complicações na população fibrocística, pois sabe-se que pacientes com FC e IGT apresentam um maior risco de desenvolver DRFC (59).

Em 1998 a *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) recomendou que pacientes com DRFC com e sem hiperglicemia de jejum fossem classificados separadamente, pois haviam diferenças na indicação do tratamento com insulina para esses grupos (23). Todavia, em 2009, houve uma modificação, indicando-se o tratamento com insulina para DRFC com e sem hiperglicemia de jejum, uma vez que se observaram efeitos positivos tanto para o estado nutricional quanto para a função pulmonar para essas duas populações (27, 101).

Inicialmente, o TTOG não foi recomendado como um método de triagem para DRFC. Posteriormente passou-se a utilizá-lo de rotina a partir dos 14 anos e, atualmente, a partir de 10 anos.

Da mesma forma que modificações ocorreram no decorrer dos anos para o diagnóstico e tratamento do DRFC, novos conhecimentos vão sendo adquiridos e evoluções tecnológicas vão ocorrendo. Porquê, então, novas mudanças não poderiam ser propostas quanto ao uso de novas ferramentas diagnósticas para anormalidades precoces do metabolismo da glicose, uma vez que sabe-se que o comprometimento clínico causado pelo DRFC ocorre anos antes do seu diagnóstico (48).

Não identificamos em nosso estudo motivos pelos quais o CGMS não possa ser utilizado como ferramenta diagnóstica auxiliar para a população com FC não diabética, uma vez que já está bem estabelecida a correlação entre glicemia intersticial e plasmática, assim como sua acurácia, repetitividade, reprodutibilidade e confiabilidade (71), além de vários estudos que demonstram que o teste padrão-ouro (TTOG) não é o método mais adequado para avaliação da população com FC, e a superioridade do CGMS em relação ao TTOG (65-68).

Não houve relação entre ocorrência de picos glicêmicos (acima de 140 mg/dL e 200 mg/dL) e estadiamento puberal, sexo, idade, estudo genético, escore z de IMC, função pulmonar, funções endócrina ou exócrina pancreática. O parâmetro a ser considerado na avaliação do CGMS é a presença de picos, e não AUC ou porcentagem de tempo total.

Sugerimos que novos estudos na faixa etária pediátrica, com uma casuística maior, multicêntricos, prospectivos a longo prazo sejam realizados, inclusive, com a introdução precoce de insulina para avaliar os reais benefícios dessa intervenção na população com FC.

6. CONCLUSÃO

No presente estudo o CGMS demonstrou ser uma ferramenta importante para identificar hiperglicemias incidentais em pacientes com FC considerados “normais” no teste “padrão-ouro” de triagem para DRFC (TTOG), uma vez que não encontramos nenhuma relação entre os dados clínicos e laboratoriais avaliados e a presença de picos de glicemia intersticial acima de 140 e 200 mg/dL identificados pelo CGMS.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riordan JR. CFTR function and prospects for therapy. *Ann Rev Biochem.* 2008;77:701-26.
2. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 Suppl 20:65-76.
3. Ribeiro AF RJ, Ribeiro MAGO. . Fibrose cística. Tratado de clínica médica. 2a ed. São Paulo: ROCA; 2009. p. 1856-67.
4. WHO | Genes and human disease [Internet]. WHO 2015 [Available from: <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html#CF>].
5. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics.* 1953;12(5):549-63.
6. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics.* 1959;23(3):545-9.
7. Mishra A, Greaves R, Massie J. The limitations of sweat electrolyte reference intervals for the diagnosis of cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Biochem Rev.* 2007;28(2):60-76.
8. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989;245(4922):1066-73.
9. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science.* 1989;245(4922):1059-65.
10. Quinton PM. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. *FASEB journal.* 1990;4(10):2709-17.
11. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium - CFGAC. The Cystic fibrosis mutation database [Internet]. 2011 [cited 2014 Jun 26]. Available from: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.
12. Raskin S, Phillips JA, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Genet.* 1993;46(6):665-9.

13. Correia CAA. Prevalencia de seis mutações no gene CFTR em portadores de fibrose cistica da região de Campinas [Dissertao]. Campinas: Universidade de Campinas; 2005.
14. Moskowitz SM, Chmiel JF, Stern DL, Cheng E, Gibson RL, Marshall SG et al. Clinical practice and genetic counseling for cystic fibrosis and CFTR-related disorders. *Genet Med*. 2008;10(12):851-68.
15. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controversies in cystic fibrosis--from pediatrician to specialist. *J Pediatr*. 2002;78 Suppl 2:S171-86. Portuguese.
16. Schaedel C, de Monestrol I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfalt R, Lindblad A et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33(6):483-91.
17. Sutton S, Rosenbluth D, Raghavan D, Zheng J, Jain R. Effects of puberty on cystic fibrosis related pulmonary exacerbations in women versus men. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(1):28-35.
18. Gaskin KJ, Durie PR, Corey M, Wei P, Forstner GG. Evidence for a primary defect of pancreatic HCO₃-secretion in cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 1982;16(7):554-7.
19. Kopelman H, Corey M, Gaskin K, Durie P, Weizman Z, Forstner G. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. *Gastroenterology*. 1988;95(2):349-55.
20. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2004;3(4):209-22.
21. Alexander S AK, Anderson AK, Balfour-Lynn I, Sin B, Buchdahl R, Beresford F et al. Clinical guideline for the care of children with cystic fibrosis. 2014 [Available from: www.rbth.nhs.uk/childrencf].
22. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Resp Critical Care Med*. 2006;173(5):475-82.
23. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45(1):61-73.
24. Noronha RM, Calliari LE, Damaceno N, Muramatu LH, Monte O. Update on diagnosis and monitoring of cystic fibrosis-related diabetes mellitus (CFRD). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(8):613-21.
25. Caldwell DM, Mc ND. Fibrocystic disease of the pancreas and diabetes in an adult with unusual pulmonary manifestations. *California Medicine*. 1958;89(4):280-4.

26. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
27. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-31.
28. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2141-4.
29. Miller RJ, Tildesley HD, Wilcox PG, Zhang H, Kreisman SH. Sex disparities in effects of cystic fibrosis-related diabetes on clinical outcomes: A matched study. *Can Respir*. 2008;15(6):291-4.
30. Global Report on Diabetes. In: Organization WH, editor. France 2016. p. 88.
31. Alves Cde A, Aguiar RA, Alves AC, Santana MA. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007;33(2):213-21.
32. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. 2005;146(5):681-7.
33. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2677-83.
34. Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, Marshall MO, Madsen HO, Schwartz M et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr*. 1993;82(2):150-4.
35. Anzeneder L, Kircher F, Feghelm N, Fischer R, Seissler J. Kinetics of insulin secretion and glucose intolerance in adult patients with cystic fibrosis. *Horm Metab Res*. 2011;43(5):355-60.
36. Hardin DS, LeBlanc A, Para L, Seilheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes*. 1999;48(5):1082-7.
37. Guo JH, Chen H, Ruan YC, Zhang XL, Zhang XH, Fok KL et al. Glucose-induced electrical activities and insulin secretion in pancreatic islet beta-cells are modulated by CFTR. *Nature commun*. 2014;5:4420.
38. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1999. *Diabetes Care*. 1999;22 Suppl 1:S1-114.
39. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab*. 2005;31(3 Pt 1):221-32.

40. O'Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(4 Pt 1):338-44.
41. Lombardo F, De Luca F, Rosano M, Sferlazzas C, Lucanto C, Arrigo T et al. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(1):53-9.
42. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis–Related Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. 2010;33(12):2697-708.
43. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr*. 2001;90(8):860-7.
44. Rafii M, Chapman K, Stewart C, Kelly E, Hanna A, Wilson DC et al. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):421-6.
45. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, Johnson J, Holliman R, Baines DL et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2007;6(2):101-9.
46. Limoli DH, Yang J, Khansaheb MK, Helfman B, Peng L, Stecenko AA et al. *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* co-infection is associated with cystic fibrosis-related diabetes and poor clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(6):947-53.
47. Coriati A, Ziai S, Azar M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET). *J Cyst Fibros*. 2016;15(1):127-32.
48. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1992;151(9):684-7.
49. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1998;133(1):10-7.
50. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2008;152(4):540-5, 5.e1.

51. Tofe S, Moreno JC, Maiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(2):241-7.
52. Boudreau V, Reynaud Q, Dubois CL, Coriati A, Desjardins K, Durieu I et al. Screening for Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Matching Pathophysiology and Addressing Current Challenges. *Can J Diabetes*. 2016;40(5):466-70.
53. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013;12(4):318-31.
54. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1761-73.
55. Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int*. 1999;41(4):357-62.
56. Davie SJ, Gould BJ, Yudkin JS. Effect of vitamin C on glycosylation of proteins. *Diabetes*. 1992;41(2):167-73.
57. Godbout A, Hammana I, Potvin S, Mainville D, Rakel A, Berthiaume Y et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab J*. 2008;34(6 Pt 1):568-73.
58. De Schepper J, Dab I, Derde MP, Loeb H. Oral glucose tolerance testing in cystic fibrosis: correlations with clinical parameters and glycosylated haemoglobin determinations. *Eur J Pediatr*. 1991;150(6):403-6.
59. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ*. 1995;311(7006):655-9.
60. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson ME. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax*. 1999;54(1):40-3.
61. Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, Bailey TS, Blevins T, Garg SK et al. Continuous Glucose Monitoring: A Consensus Conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract*. 2016;22(8):1008-21.
62. Getting started with continuous monitoring [press release]. Australia. https://www.medtronic-diabetes.com.au/sites/default/files/cgm_getting_started_guide.pdf
63. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holme B, Regelman W et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(7):487-92.

64. Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A et al. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study. *Acta Paediatr.* 1999;88(4):389-93.
65. Lek N, Acerini CL. Cystic fibrosis related diabetes mellitus - diagnostic and management challenges. *Curr Diabetes Rev.* 2010;6(1):9-16.
66. Brancato D, Saura G, Fleres M, Ferrara L, Scorsone A, Aiello V et al. Prognostic accuracy of continuous glucose monitoring in the prediction of diabetes mellitus in children with incidental hyperglycemia: receiver operating characteristic analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(7):580-5.
67. Jefferies C, Solomon M, Perlman K, Sweezey N, Daneman D. Continuous glucose monitoring in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3):396-8.
68. Moreau F, Weiller MA, Rosner V, Weiss L, Hasselmann M, Pinget M et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. *Horm Metab Res.* 2008;40(7):502-6.
69. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, Weiss L, Moreau F, Constantinescu AA et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2014;13(4):478-84.
70. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Validation of interstitial fluid continuous glucose monitoring in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1940-1.
71. O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Grealley P et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1020-2.
72. Young people's health--a challenge for society. Report of a WHO Study Group on young people and "Health for All by the Year 2000". World Health Organization technical report series. 1986;731:1-117.
73. Lohman TG RA, Martorell R. . Anthropometric standardization reference manual. Abridged ed. Illinois: Human Kinetics Books; 1988 90 p.
74. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr. Supplement.* 2006;450:76-85.
75. Manual Nutrologia SBP 2009 [cited 2014. Available from: <http://pt.scribd.com/doc/55580030/Manual-Nutrologia-SBP-2009>].
76. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44(235):291-303.

77. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
78. Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem*. 2007;44(Pt 1):25-34.
79. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004;145(3):322-6.
80. Rodrigues JC BM, Nakaie CMA, Almeida MB, Silva Filho LVF & Adde FV. . Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol*. 2002;28(Suplemento 3):207-21. Portuguese.
81. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series. 1985;727:1-113.
82. Merjaneh L, He Q, Long Q, Phillips LS, Stecenko AA. Disposition index identifies defective beta-cell function in cystic fibrosis subjects with normal glucose tolerance. *J Cyst Fibros*. 2015;14(1):135-41.
83. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med*. 2004;21(7):691-6.
84. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1231-9.
85. Author Index. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50 Suppl 41:S454-73. In: The 29 Annual North American Cystic Fibrosis Conference October 8-10, 2015.
86. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2011;34(2):292-5.
87. Mainguy C, Bellon G, Delaup V, Ginoux T, Kassai-Koupai B, Mazur S et al. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard? *JPEM*. 2017;30(1):27-35.
88. Schiaffini R, Brufani C, Russo B, Fintini D, Migliaccio A, Pecorelli L et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):705-10.
89. Soliman A, DeSanctis V, Yassin M, Elalaily R, Eldarsy NE. Continuous glucose monitoring system and new era of early diagnosis of diabetes in high risk groups. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(3):274-82.

90. Liou TG, Jensen JL, Allen SE, Brayshaw SJ, Brown MA, Chatfield B et al. Improving performance in the detection and management of cystic fibrosis-related diabetes in the Mountain West Cystic Fibrosis Consortium. *BMJ Diabetes Res Care*. 2016;4(1):e000183.
91. Abdulhamid I, Guglani L, Bouren J, Moltz KC. Improving screening for diabetes in cystic fibrosis. *Int J Health Care Qual Assur*. 2015;28(5):441-51.
92. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, Sepe A, De Simone I, Mazzearella G et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(3):162-7.
93. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(3):Rc1-4.
94. Pu MZMH, Christensen-Adad FC, Goncalves AC, Minicucci WJ, Ribeiro JD, Ribeiro AF. Insulin therapy in patients with cystic fibrosis in the pre-diabetes stage: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(3):367-73.
95. Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME, Orskov C, Holst JJ, Nerup J et al. Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta endocrinol*. 1993;128(3):207-14.
96. Lanng S, Thorsteinsson B, Erichsen G, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1991;66(5):612-6.
97. Yi Y, Norris AW, Wang K, Sun X, Uc A, Moran A et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Resp Critical Care Med*. 2016;194(8):974-80.
98. Lanng S, Schwartz M, Thorsteinsson B, Koch C. Endocrine and exocrine pancreatic function and the delta F508 mutation in cystic fibrosis. *Clin Genetics*. 1991;40(5):345-8.
99. Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, Hadjiliadis D, Kubrak C, Rosenfeld NK et al. Reduced beta-Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2017;66(1):134-44.
100. Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S8-11.
101. Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1783-8.

APÊNDICE 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP****DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA – PÓS – GRADUAÇÃO****Pesquisa – AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PELO MONITOR CONTÍNUO DE GLICOSE SUBCUTÂNEA**

Pesquisadora Responsável – **Mariana Zorron Mei Hsia Pu**

Orientador - Prof. Dr. Antônio Fernando Ribeiro

Co- orientador - Prof. Dr. André Moreno Morcillo

Caro paciente /senhores pais ou responsáveis,

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas, antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Esse estudo tem como objetivo avaliar o perfil glicêmico (quantidade de açúcar no sangue) em pacientes com fibrose cística. Para isso será colocado um aparelho em seu abdome para melhorar o diagnóstico do diabetes relacionado à fibrose cística.

Fui informado que o aparelho será instalado através de uma pequena agulha guia, que causará um pequeno desconforto parecido com uma injeção de insulina. O tempo de permanência desse aparelho em seu abdome será de 3 dias.

Fui informado também que será realizada a medição de altura e pesagem, e que será coletada amostra de sangue de 12 ml para realização de exames (dosagem de insulina, peptídeo C e hemoglobina glicada) para analisarmos o nível de açúcar no sangue, na Central de Coleta de Exames do HC-UNICAMP (toldo verde), na mesma data da colocação do aparelho, que ocorrerá num dia de retorno de consulta médica, e que será necessário realizar quatro punções por dia no dedo da mão (“dextro”) durante o período que estiver com o aparelho.



Declaro que recebi as informações referentes ao procedimento e me comprometo a fornecer as informações solicitadas pela equipe do estudo.

Minha participação (participação do meu filho(a)) no estudo não implica em nenhum tipo de vantagem ou ressarcimento (pagamento) e é totalmente voluntária. Em caso de desistência da participação, não sofrerei (meu filho(a) não sofrerá) nenhum prejuízo no atendimento.

Você (seu filho (a)) tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Os procedimentos propostos não oferecem riscos previsíveis à saúde.

Se houver qualquer dúvida, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Mariana Zorron Mei Hsia Pu, nos telefones (19) 99107-7762 e (19) 3521-7646, e-mail contato@marianazorron.com.br, ou com o Comitê de Ética e Pesquisa da UNICAMP, no telefone (19) 3521-8936.

Em caso de denúncia o Comitê de Ética e Pesquisa da UNICAMP poderá ser contatado através do telefone (19) 3521-8936 ou e-mail cep@fcm.unicamp.br

() AUTORIZO

() NÃO AUTORIZO

Declaro ter lido e entendido todas as informações acima relacionadas, não havendo nenhuma dúvida quanto ao que será realizado nessa pesquisa. Portanto, concordo em participar desse estudo.

Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____

_____ (Assinatura do participante)

_____ (Assinatura do Responsável LEGAL)

Telefone para contato: _____ Data: ____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

APÊNDICE 2**TERMO DE ASSENTIMENTO****Pesquisa – AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PELO MONITOR CONTÍNUO DE GLICOSE SUBCUTÂNEA**

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa: **AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PELO MONITOR CONTÍNUO DE GLICOSE SUBCUTÂNEA**.

Queremos saber a quantidade de açúcar no seu sangue. Para isso, será colocado um aparelho na sua barriga. O aparelho será colocado através de uma agulha pequena, que causará um pequeno desconforto parecido com uma injeção de insulina. O tempo de permanência desse aparelho na sua barriga será de 3 dias.

Também serão feitas as medidas de altura e peso, e será coletado sangue (12 ml) para realização de exames (dosagem de insulina, peptídeo C e hemoglobina glicada) para analisarmos o nível de açúcar no sangue. Será necessário realizar 4 punções por dia no dedo da mão (“dextro”) durante o período que estiver com o aparelho na barriga.



Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu, não terá nenhum problema se desistir. A pesquisa será feita no ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP.

Caso aconteça algo errado, você pode procurar a pesquisadora Mariana Zorron Mei Hsia Pu, nos telefones (19) 99107-7762 e (19) 3521-7646, e-mail contato@marianazorron.com.br, ou com o Comitê de Ética e Pesquisa da UNICAMP, no telefone (19) 3521-8936 ou e-mail cep@fcm.unicamp.br

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa, não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar os nomes dos participantes da pesquisa.

Eu _____ aceito participar da pesquisa **AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PELO MONITOR CONTÍNUO DE GLICOSE SUBCUTÂNEA**. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer “sim” e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer “não” e desistir, que ninguém vai ficar bravo comigo caso desista de participar. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Campinas, ____ de _____ de _____.

Assinatura da pesquisadora

Assinatura do menor

APÊNDICE 3**FICHA CLÍNICA PACIENTE:**

Nome: _____ No CGMS: _____

Sexo: _____ Data de Nascimento: _____ Idade: _____

HC: _____ Número do paciente: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Telefone de contato: () _____ Celular: () _____

Peso (Kg): _____ (Z score) Altura (cm): _____ (Z score)

IMC: _____ (Z score)

Menarca: _____ Estadiamento Puberal: _____

Medicações em uso:

Suplemento: tipo _____ quantidade _____

Planejamento alimentar para diabetes: () sim () não

Avaliação pneumologista pediátrico: clinicamente () estável () não estável

Resultado de Exames:- β -HCG: data _____ Resultado _____

- Insulina: data _____ Resultado _____

- Pept C: data _____ Resultado _____

- Hbgl: data _____ Resultado _____

- Elastase fecal-1: data _____ Resultado _____

- Teste genético: data _____ Resultado _____

- Teste de tolerância oral à glicose : data _____ Resultado 0' _____ 120' _____
- Espirometria: data _____ VEF1 _____
- Teste do suor: data _____ / data _____ / data _____

Intercorrências durante o período com o dispositivo:

Data da colocação do dispositivo: _____

Data da retirada do dispositivo: _____

Preenchimento da ficha/Data: _____

APÊNDICE 4

INSTRUÇÕES DE USO CGMS PARA PACIENTES:

- ACT = tecla confirma
- Após a inicialização do aparelho haverá um cronômetro regressivo de 60 minutos.
- A 1ª calibragem deverá ser realizada com o dextro quando o aparelho apitar após esses 60 min.
- Colocar valor do dextro no aparelho com as setas ↑ e ↓
- **Em casa - Calibrar o aparelho 4x/dia.**
- SEMPRE nos mesmos horários (1- jejum, 2- antes do almoço, 3 - antes do jantar e 4 - antes de dormir).
- Para calibrar Apertar o botão SEL em seguida apertar o botão ACT (aparece na tela: enter BG mg/dl) → Colocar valor do dextro no aparelho com as setas ↑ e ↓, até o valor do dextro. Em seguida apertar o botão ACT para confirmar.
- Se ficar com aparelho mais do que 3 dias, desligar o aparelho (aperta e segura o botão vermelho → aparece na tela **TURN OFF** → com as seta ↑ mudar para **YES** → apertar botão ACT para confirmar)
- Alarmes: apertar botão SEL e em seguida o botão ACT para desligar o alarme.
- Se aparecer na tela:

ERR CAL

- Aguardar 30 minutos e refazer o dextro – Apertar o botão SEL em seguida o botão ACT (aparece na tela: enter BG mg/dl) → colocar valor do dextro no aparelho com as setas ↑ e ↓ e aperta o botão ACT para confirmar.

DISCONN

- Isto significa que o fio está desconectado do aparelho, então aperte o fio no aparelho.

APÊNDICE 5

Tabela 10. Pacientes NGT com picos acima de 200 mg/dL

	SEXO	IDADE (anos)	IP	Z score IMC	PUBERDADE	MUTAÇÃO	VEF1 (%)	N PICO>200
Caso 1	F	16,1	Sim	2,21	Completa	Outras	85	1
Caso 2	F	17,6	Não	-0,44	Completa	F508/F508	60	2
Caso 3	M	11	Sim	-0,79	Púbere	F508/F508	80	2
Caso 4	F	13,7	Sim	-2,09	Púbere	Outras	78	3

NGT: normotolerante; IP: Insuficiência pancreática; IMC: Índice de massa corporal; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; N PICO: número de picos; M: Masculino; F: Feminino.

APÊNDICE 6

Tabela 11. Pacientes NGT com picos acima de 140 mg/dL

	SEXO	IDADE (anos)	IP	Z score IMC	PUBERDADE	MUTAÇÃO	VEF1 (%)	N PICO>140
Caso 1	F	16,1	Sim	2,21	Completa	Outras	85	4
Caso 2	F	12,6	Sim	-0,5	Púbere	Outras	76	9
Caso 3	F	19,5	Sim	N/A	Completa	Outras	52	2
Caso 4	M	18,4	Não	-2,01	Púbere	Outras	20	4
Caso 5	F	17,6	Não	-0,44	Completa	F508/F508	60	12
Caso 6	M	13,7	Sim	-1,04	Púbere	Outras	46	6
Caso 7	M	10,8	Não	-0,34	Pré-púbere	Outras	99	1
Caso 8	M	18	Sim	0,69	Completa	F508/F508	113	2
Caso 9	F	13,6	Sim	-3,34	Completa	Outras	30	6
Caso 10	F	11	Sim	-3,3	Pré- púbere	Outras	21	1
Caso 11	F	16,1	Não	0,01	Completa	NI	68	3
Caso 12	M	18,1	Sim	-0,01	Completa	Outras	72	5
Caso 13	F	14,1	Sim	-0,1	Completa	Outras	107	4
Caso 14	M	18	Sim	-2,79	Completa	F508/F508	68	1
Caso 15	M	11	Sim	-0,79	Púbere	F508/F508	80	15
Caso 16	F	13,7	Sim	-2,09	Púbere	Outras	78	8
Caso 17	M	12,5	Sim	-2,12	Pré- púbere	F508/F508	75	13
Caso 18	M	18,6	Sim	-2,07	Púbere	F508/F508	46	7

NGT: normotolerante; IP: Insuficiência pancreática; IMC: Índice de massa corporal; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; N PICO: número de picos; M: Masculino; F: Feminino; NI: Não identificado.

APÊNDICE 7

Tabela 12. Pacientes IGT com picos acima de 200 mg/dL

	SEXO	IDADE (anos)	IP	Z score IMC	PUBERDADE	MUTAÇÃO	VEF1 (%)	N PICO>200
Caso 1	M	15,3	Não	-5,03	Púbere	E/A	43	2
Caso 2	M	14,5	Sim	-1,54	Púbere	F508/F508	63	1

IGT: intolerante; IP: Insuficiência pancreática; IMC: Índice de massa corporal; VEF1: Volume expiratório forçado no primeiro segundo; N PICO: número de picos; M: Masculino; F: Feminino; E/A: Em análise.

APÊNDICE 8

ISSN 2446-5321

Vol. 59 • Supplement 03 – June 2015

ARCHIVES OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM SUPPLEMENT

OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM



11º CONGRESSO BRASILEIRO
PEDIÁTRICO DE
ENDOCRINOLOGIA
E METABOLOGIA

03 a 06 de junho de 2015
NATAL • RN

P-055. COMPARAÇÃO DO PERFIL GUCÊMICO E DO VEF1 DOS PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE PEDIATRIA DO HC-UNICAMP

Pu MZMH¹, Ribeiro JD¹, Minicucci WJ¹, Morillo AM¹, Gonçalves AC¹, Ribeiro AF¹

¹ Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Objetivo: Descrever o perfil glicêmico dos pacientes com fibrose cística (FC) atendidos no ambulatório de pediatria do HC-UNICAMP, por meio do uso do monitor contínuo de glicose subcutânea (CGMS), correlacionando os dados obtidos com a função pulmonar. **Métodos:** Neste estudo usou-se uma amostra por conveniência, da qual fizeram parte 27 indivíduos de 10 a 19 anos, com diagnóstico de FC. Os pacientes foram classificados como normotolerantes, intolerantes e diabéticos (critérios ADA) pelo teste de tolerância oral à glicose (TTOG). Para verificar a função pulmonar, foi utilizada a espirometria, sob os critérios da ATS-ERS, sendo avaliado o VEF1. A análise estatística comparativa e descritiva dos dados foi realizada pelo programa SPSS versão 16. **Resultados:** Correlacionando o TTOG x VEF1: 12 normais (média = 62,78; SD = 27,71), 9 intolerantes (média = 56,38; SD = 18,45) e 6 diabéticos (média = 61,17; SD = 19,34). Correlacionando o TTOG x média do CGMS: 12 normais (média = 94,50; SD = 9,04), 9 intolerantes (média = 95,00; SD = 7,30) e 6 diabéticos (média = 146,67; SD = 73,55). Para *travessia* de IMC, VEF1 e insulina basal, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas. Já para os valores de média do sensor e AUC 140 houve diferenças estatísticas significativas entre os diabéticos e os normotolerantes/intolerantes. **Conclusão:** O monitor contínuo de glicose pode ser utilizado como método diagnóstico complementar de desvios glicêmicos em pacientes com FC, contudo mais estudos com tamanho de amostra maior são necessários.

P-056. EXSANGUINEOTRANSFUSÃO SEGUIDA DE DIETA COM FÓRMULA ARTESANAL: UMA ALTERNATIVA EFICAZ E DE BAIXO CUSTO PARA TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DA LIPOPROTEÍNA LIPASE EM LACTENTES

Chagas U¹, Constança J¹, Arruti R¹, Alves C¹

¹Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos Universidade Federal da Bahia (HUPES/UFBA)

Introdução: A deficiência da lipoproteína lipase (LPL) tem herança autossômica recessiva, determinando ação deficitária da principal enzima envolvida na hidrólise de triglicérides, quilomícrons e VLDL. Ao diagnóstico, a plasmáfereze é indicada para reduzir os níveis extremamente elevados de triglicérides, seguida da dieta com uma fórmula composta de triglicérides da cadeia média – TCM (Monogen[®]). A exsanguineotransfusão foi descrita em somente um caso de deficiência de LPL e o uso de fórmulas artesanais como fonte nutricional é pouco relatado. **Descrição do caso:** Recém-nascido masculino, filho de pais consanguíneos. Diagnóstico de hipertrigliceridemia grave aos 21 dias de vida, com triglicérides: 11.000 mg/dL e colesterol total: 330 mg/dL. Submetido, aos 25 dias de vida, à exsanguineotransfusão completa. Causas secundárias de dislipidemia foram afastadas. Como o Monogen[®] não é disponível no Brasil, foi desenvolvida uma fórmula artesanal (leite em pó desnatado, TCM e farinha de tapioca), que vem mantendo os níveis de TG ≤ 500 mg/dL, nesse quatro meses de acompanhamento. **Estudo molecular** mostrou mutação em homozigose no C.701C>T, p. Pro234Leu e mutação em heterozigose nos genitores. **Comentários:** Deficiência da LPL é um distúrbio raro, com prevalência de 1:1.000.000. A exsanguineotransfusão, realizada nesse caso, mostrou ser um procedimento seguro, de baixo custo e alternativo à plasmáfereze para controle inicial da grave dislipidemia. O uso da fórmula com leite desnatado, farinha de tapioca e TCM também se mostrou uma alternativa eficaz para o tratamento ambulatorial desses pacientes, mantendo os níveis de triglicérides abaixo do risco de pancreatite.

P-057. PRODUÇÃO CIENTÍFICA NACIONAL SOBRE DISLIPIDEMIAS EM CRIANÇAS NOS ÚLTIMOS DEZ ANOS

Silva F, Silva P, Lima E, Uta P, Melo T¹

¹Universidade Federal do Pernambuco (UFPE). ²Fundação de Ensino Superior em Clínica (Funesc)

Objetivo: Levantar a produção científica nacional sobre as dislipidemias em crianças e enfatizar a importância da atenção das autoridades competentes para a realização do controle do perfil lipídico desde a infância, visando à prevenção de doenças crônicas na vida adulta. **Métodos:** Pesquisa bibliográfica, na modalidade denominada revisão integrativa. A busca pelas produções científicas foram realizadas nas bases de dados Lilacs e SciELO. Foram encontrados 18 artigos. Após refinamento pelos critérios de inclusão e exclusão, restaram 14 artigos. Após leitura exaustiva e análise, sobraram 10 artigos, que compõe a amostra deste estudo. **Resultados/Discussões:** No estudo realizado em 2008 com 937 crianças com idades entre 7-14 anos, em escolas estaduais e municipais de Salvador, Bahia, a prevalência da dislipidemia foi de 25,5%. Nesse caso a dislipidemia está relacionada a baixa escolaridade materna, baixo consumo de alimentos proteicos e excesso de peso (sobrepeso/obesidade). Das 414 crianças e adolescentes, entre 5 e 15 anos, analisados no estudo realizado em Pernambuco em 2006, cerca de 30% apresentaram dislipidemias, caracterizadas por altos níveis de triglicérides, colesterol total e colesterol LDL. Constatou-se que em torno de 24% e 15% de todos os sujeitos tinham, respectivamente, níveis limitrofes de colesterol total e colesterol LDL, enquanto em torno de 6% e 10% de todos os sujeitos apresentaram níveis elevados. **Conclusão:** O presente estudo mostra que o perfil lipídico das crianças brasileiras é preocupante. Em todos os artigos analisados, a prevalência de dislipidemia nas crianças foi elevada. É mais fácil e menos custoso prevenir a dislipidemia na infância, propondo alimentação adequada e exercícios físicos.

APÊNDICE 9

Documento descarregado de <http://www.rpped.com.br/> e depositado em: "Cópia para uso pessoal. Está totalmente proibida a transmissão deste documento por qualquer meio ou forma."

ARTICLE IN PRESS

Rev Paul Pediatr. 2016;xxx(x):xxx-xxxx



REVISTA PAULISTA
DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Insulinoterapia em pacientes com fibrose cística na fase de pré-diabetes: uma revisão sistemática

Mariana Zorrón Mei Hsia Pu*, Flávia Corrêa Christensen-Adad,
Aline Cristina Gonçalves, Walter José Minicucci, José Dirceu Ribeiro
e Antonio Fernando Ribeiro

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

Recebido em 1 de agosto de 2015; aceito em 1 de dezembro de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Fibrose cística;
Insulina;
Diabetes mellitus

KEYWORDS

Cystic fibrosis;
Insulin;
Diabetes mellitus

Resumo

Objetivo: Elucidar se a insulina é eficaz ou não em pacientes com fibrose cística antes da fase de diabetes.

Fontes de dados: O estudo foi feito de acordo com o método Prisma entre agosto e setembro de 2014, nas bases de dados PubMed, Embase, Liliacs e Scielo. Foram incluídos estudos prospectivos publicados em inglês, português e espanhol de 2002 a 2015 que avaliaram o efeito da insulina nos parâmetros peso, índice de massa corporal e função pulmonar, em pacientes com fibrose cística, com média de 17,37 anos, antes da fase de diabetes.

Síntese dos dados: Foram identificados oito artigos que incluíram 180 indivíduos submetidos ao uso de insulina. O tamanho das amostras variou de 4 a 54 pacientes, idade média entre 12,4 e 28 anos. O tipo de acompanhamento, o tempo de uso de insulina, a dose e o cronograma de implementação foram muito heterogêneos entre os estudos.

Conclusões: Existem razões teóricas para se acreditar que a insulina tenha um efeito benéfico na população estudada. Os diferentes métodos e populações encontrados não permitem afirmar se a terapia precoce com insulina deve ou não ser feita em pacientes com fibrose cística previamente ao diagnóstico de diabetes. Portanto, são necessários estudos com amostras maiores e uniformidade de uso da insulina.

© 2016 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/doi.org>).

Insulin therapy in patients with cystic fibrosis in the pre-diabetes stage: a systematic review

Abstract

Objective: to elucidate whether insulin is effective or not in patients with cystic fibrosis before the diabetes mellitus phase.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2016.03.006>

* Autor para correspondência.

E-mail: mariahuaron@yahoo.com.br (M.Z.M.H. Pu).

0103-0582/© 2016 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/doi.org>).

APÊNDICE 10

12/14/2016

ScholarOne Manuscripts



European Journal of Endocrinology

Home

Author

Review

Submission Confirmation

Print

Thank you for your submission

Submitted to

European Journal of Endocrinology

Manuscript ID

EJE-16-1023

Title

CGMS TRIAL FOR GLYCEMICAL ABNORMALITIES IN CYSTIC FIBROSIS

Authors

Zorron Mei Hsia Pu, Mariana

Morcillo, André

Gonçalves, Aline

Minicucci, Walter

Ribeiro, José

Ribeiro, Antonio

Date Submitted

14-Dec-2016

ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA PELO MONITOR CONTÍNUO DE GLICOSE SUBCUTÂNEA

Pesquisador: MARIANA ZORRON MEI HSIA PU

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33344214.0.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 757.539

Data da Relatoria: 14/08/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo descritivo observacional de pacientes, entre 10 anos e 19 anos 11 meses e 29 dias de idade, pertencentes ao ambulatório de Fibrose Cística do setor de Pediatria do Hospital das Clínicas da UNICAMP. Será realizado Teste de análise comparativa entre Teste de Tolerância Oral à Glicose (atualmente utilizado para diagnóstico do diabetes na fibrose cística) e a monitorização contínua de glicose subcutânea. Será realizado com três grupos, Tanto a análise descritiva como a comparativa serão aplicadas pelo programa SPSS versão 16.0. Resultados esperados: Comprovar a eficiência do monitor contínuo de glicose subcutânea para detecção precoce de oscilações glicêmicas em pacientes com fibrose cística.

Objetivo da Pesquisa:

- descrever o perfil glicêmico de pacientes com FC pelo uso da monitorização contínua da glicose subcutânea (CGMS).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Dor no local da punção para coleta de sangue para vários testes. Desconforto durante a realização de teste de Tolerância Oral a Glicose bem como durante as 4 mensurações pelo glicosímetro.

Benefícios: Detecção precoce das oscilações glicêmicas nos pacientes com fibrose cística,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 757.539

permitindo um melhor controle da doença de base.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Estudo de observacional durante o uso de monitorização contínua da glicose subcutânea, com três grupos: fibrose cística sem diabetes, fibrose cística com intolerância à glicose e fibrose cística com diabetes, de execução viável

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- apresentou folha de rosto devidamente preenchido e assinado, bem com PB Informações Básicas estão adequadas. O Projeto de pesquisa na íntegra inserido no plataforma esclareceu várias dúvidas do PB Informações Básicas.

Recomendações:

- nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

- pendências atendidas

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador deverá desenvolver o projeto conforme delineado, elaborar e apresentar os relatórios parcial e final, bem como encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (Resolução 466/2012 CNS/MS).

CAMPINAS, 20 de Agosto de 2014

Assinado por:
Monica Jacques de Moraes
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barto Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br