

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Graziela Cristina Mattos Schettino

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE
HIPONATREMIA EM LACTENTES COM FIBROSE CÍSTICA
DIAGNOSTICADOS A PARTIR DA TRIAGEM NEONATAL**

Belo Horizonte
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Graziela Cristina Mattos Schettino

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE
HIPONATREMIA EM LACTENTES COM FIBROSE CÍSTICA
DIAGNOSTICADOS A PARTIR DA TRIAGEM NEONATAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a Elizabet Vilar Guimarães.

Co-Orientador: Prof. Paulo Augusto Moreira Camargos.

Belo Horizonte

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Profa. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes.

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. João Lúcio dos Santos Jr.

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado:

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Francisco José Penna

Prof^a Ivani Novato Silva

Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof^a Regina Lunardi Rocha

Ludmila Teixeira Fazito (Rep. Disc. Titular)

Dorotéa Starling Malheiros (Rep. Disc. Suplente)

A todas as crianças portadoras de fibrose cística,
motivo inicial desta pesquisa.

A Christiano e Mariana,
que dão sentido a tudo que faço.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Elizabet Vilar, grande exemplo acadêmico, não só por sua dedicação e paciência como orientadora, mas principalmente por me fazer acreditar que sou capaz de finalizar um importante projeto pessoal.

Ao Prof. Paulo Camargos, pela co-orientação, exemplo profissional e confiança na conclusão desta dissertação.

Ao prof. Joel Lamounier, por me ajudar com os imprevistos do percurso.

À Equipe do Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), pelo coleguismo no atendimento aos fibrocísticos.

Aos alunos Kelly e Luis, pela participação na pesquisa.

À Jaqueline Tibúrcio e ao NUPAD, pelo apoio nas análises estatísticas.

À Dulce Fraga, pela ajuda nas traduções.

À Magda Roquette, pela ajuda na revisão da dissertação.

Aos colegas de pós-graduação, pelos momentos de desabafo e de alegrias.

Aos meus pais e familiares, principalmente minha mãe, por me ajudar sempre, se desdobrando, e por cuidar tão bem da minha filhinha.

Ao meu marido, Christiano, por ser tão paciente e por me escutar tão amorosamente durante os momentos mais incertos.

À minha pequenina Mariana, pelos sorrisos e carinhos, em todos os momentos.

NOTA EXPLICATIVA

A presente dissertação segue as orientações do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e será apresentada em duas partes, sob a forma de dois artigos científicos.

A primeira parte refere-se ao artigo de revisão e seguirá as normas do *Jornal de Pediatria* (<http://www.jpmed.com.br/port/normas/normas.asp>), de conformidade com os “Requisitos Uniformes para Revisões Submetidas a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas.

O segundo artigo é original e será submetido ao periódico *Journal of Cystic Fibrosis* da Sociedade Européia de Fibrose Cística. As normas de publicação deste periódico encontram-se no endereço eletrônico: www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ca ⁺⁺	Cálcio
FC	Fibrose cística
HC	Hospital das Clínicas
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
INMET	Instituto Nacional de Meteorologia
[Na ⁺]u	Concentração de sódio urinário
K ⁺	Potássio
Na ⁺	Sódio
NaCl	Cloreto de sódio
NE	Não especificado
OMS	Organização Mundial de Saúde
PETN-MG	Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais
PSB	Pseudo-síndrome de Bartter
SIADH	Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TIR	Tripsina imunorreativa
TER	Terapia de reposição enzimática
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEC	Volume do líquido extracelular

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráficos

- Gráfico 1 - Dispersão dos valores de sódio sérico ao diagnóstico e dos valores de cloreto no teste do suor..... 44
- Gráfico 2 - Distribuição do numero de dosagens de sódio sérico, classificação se hiponatremia ou não, considerando-se o período de introdução alimentos não lacteos..... 46

Quadros

- Quadro 1 - Manifestações fenotípicas da fibrose cística..... 17
- Quadro 2 - Publicações de casos de pacientes com diagnóstico de fibrose cística e manifestações de distúrbios hidroeletrólíticos e/ou ácido-base. 22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Concentração dos minerais no leite humano, no leite de vaca e nas fórmulas infantis (à base de proteína de leite de vaca e de soja).....	24
Tabela 2 - Comparação das composições de sódio, potássio e glicose das soluções de reidratação oral.....	28
Tabela 3 - Aspectos clínicos gerais ao diagnóstico e durante o acompanhamento (n=20).....	42
Tabela 4 - Tempo de amamentação, idade de introdução de alimentos não lácteos e idade da primoinfecção por <i>S aureus</i> ou <i>P aeruginosa</i>	43
Tabela 5 - Número de episódios de hiponatremia e temperatura ambiental correspondente, considerando-se todas as dosagens de sódio.....	45
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes em relação ao período de introdução de alimentos não lácteos na dieta e respectivas medianas das dosagens de sódio, frequências de episódios de hiponatremia e momento de infecção bacteriana.....	56

SUMÁRIO

1 ARTIGO DE REVISÃO – Hiponatremia em lactentes com fibrose cística.....	12
1.1 Introdução.....	15
1.2 A fibrose cística e a proteína <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> CFTR.....	16
1.3 A triagem neonatal.....	18
1.4 A hiponatremia e a criança fibrocística.....	19
1.5 Histórico da hiponatremia em fibrose cística.....	21
1.6 Fatores envolvidos na hiponatremia.....	23
1.7 Pseudo-síndrome de Bartter.....	25
1.8 Tratamento da hiponatremia na infância.....	27
1.9 Conclusão.....	29
Referências.....	30
2 ARTIGO DE REVISÃO - Hiponatremia em lactentes com fibrose cística diagnosticados a partir da triagem neonatal em um país de clima tropical.....	35
2.1 Introdução.....	38
2.2 População e métodos.....	39
2.2.1 Pacientes.....	39
2.2.2 Métodos.....	40
2.2.3 Análise estatística.....	41
2.2.4 Aspectos éticos.....	42
2.3 Resultados.....	42
2.3.1 Casuística	42
2.3.2 Ocorrência de hiponatremia nos pacientes estudados.....	43
2.3.3 Sódio sérico e temperatura climática.....	45

2.3.4 Sódio sérico e dieta.....	45
2.3.5 Sódio sérico e infecção.....	46
2.3.6 Sódio sérico, temperatura ambiental, dieta e infecção.....	47
2.4 Discussão.....	48
2.5 Conclusão.....	52
Referências.....	52
APÊNDICE E ANEXO.....	55

1 ARTIGO DE REVISÃO

**HIPONATREMIA EM LACTENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

HIPONATREMIA EM LACTENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Resumo

Objetivo: lactentes com diagnóstico de fibrose cística (FC) apresentam mais suscetibilidade de evoluir com distúrbios hidroeletrolíticos, que podem ser fatais se não forem abordados a tempo. A hiponatremia nessa faixa etária pode estar relacionada a diversos fatores, como altas temperaturas ambientais, quadros diarreicos agudos, aleitamento materno e exacerbações infecciosas pulmonares. O maior desafio nesses casos de hiponatremia é a realização de sua adequada profilaxia. Esta revisão tem a finalidade de abordar a hiponatremia em FC, assim como seu tratamento e prevenção. **Método:** foi realizada revisão não sistematizada da literatura médica internacional nos sites do Medline. Utilizaram-se os seguintes descritores: “*cystic fibrosis*”, “*hyponatremia*”, “*metabolic alkalosis*”, “*pseudo-Bartter syndrome*”, além do limitador de assunto “*all children under 18 years*”. **Resultados:** a prevalência de hiponatremia em fibrocísticos variou, de acordo com a localização geográfica da pesquisa, de 16,2 a 75%. A maioria dos estudos encontrados na literatura descreve casos de hiponatremia crônica complicada sob a forma de pseudo-síndrome de Bartter (PSB). A maioria dos autores orienta a reposição oral de sódio nestes lactentes, principalmente quando em aleitamento materno e nos dias mais quentes. **Conclusão:** A hiponatremia em lactentes fibrocísticos é pouco relatada na literatura médica internacional. Porém, os estudos demonstram alta prevalência desta complicação, principalmente em pacientes com idade inferior a 12 meses de vida.

Palavras-chave: Fibrose cística. Hiponatremia/epidemiologia. Fatores de risco. Lactente.

HYPONATREMIA IN INFANTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Abstract

Objective: infants with cystic fibrosis (CF) diagnosis present higher susceptibility to develop hydroelectrolytic disturbances, which may be fatal if they are not dealt with in time. Hyponatremia in this age group may be related to several factors such as high environmental temperatures, acute diarrhea, breast feeding, pulmonary infectious exacerbation. A major challenge in these hyponatremia cases is to carry out the appropriate prophylaxis. This revision purpose is to deal with the hyponatremy in CF, as well as its treatment and prevention. **Data Sources:** A non systematic review of the international medical literature was carried out through the sites Medline. The used descriptors were as follows: “cystic fibrosis”, “hyponatremia”, “metabolic alkalosis”, “pseudo-Bartter syndrome”, “all children under 18 years” were selected as research limiters. **Data synthesis:** The prevalence of hyponatremia in fibrocystic patients varies according to the study geographic location, 16,2% to 75%. Most studies found in the literature describe cases of chronic hyponatremia complicated under the pseudo-Bartter syndrome (PSB). Authors recommended that all infants with CF must receive sodium oral replacement, mainly when in breastfeeding and in the hottest days. **Conclusions:** Hyponatremia in infants with FC is poorly described in the international medical literature. Although, the studies demonstrated high prevalence of these complication, mainly in patients with less than 12 months of age.

Key-words: cystic fibrosis; hyponatremia; risk factors; infants;

1.1 Introdução

A partir de junho de 2003, o Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais (PETN-MG) passou para a fase III do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Desde então, além de ser realizada a triagem de todo recém-nascido para hipotireoidismo, fenilcetonúcia e doença falciforme, passou-se a realizar também a triagem para fibrose cística (FC). Essa investigação é feita em todos os recém-nascidos naturais deste estado, por meio da dosagem da tripsina imunorreativa (TIR) do sangue colhido em papel filtro¹. Após a implantação da investigação da FC pelo teste do pezinho, a população de fibrocísticos do ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) modificou o seu perfil. As principais manifestações clínicas desses bebês triados pelo teste do pezinho é a insuficiência pancreática, com conseqüente desnutrição, e a hiponatremia. A hiponatremia é pouco encontrada em fibrocísticos com idade acima de dois anos. Entre os lactentes, os distúrbios hidroeletrólíticos devem ser prontamente abordados, pelo risco de complicações graves, que podem levar até ao óbito.

A literatura médica pesquisada não registra estudos de hiponatremia em crianças fibrocísticas em países de clima tropical, onde as altas temperaturas podem favorecer complicações como a desidratação hiponatrêmica.

Cada vez mais o pediatra que assiste a criança em local de atendimento primário ou secundário se depara com casos de distúrbios hidroeletrólíticos, principalmente decorrentes de processos virais agudos, como a diarreia aguda com desidratação. E, de acordo com as políticas de saúde pública de regionalização do atendimento da população em geral, esses pacientes portadores de fibrose cística estarão cada dia mais freqüentes nesses locais de assistência médica não especializada.

E, para que a criança fibrocística tenha acompanhamento adequado, é preciso que todos esses profissionais de saúde tenham conhecimento da correta abordagem terapêutica. Além disso, devem orientar a prevenção apropriada da hiponatremia, que nada mais é que ingerir sal de cozinha diariamente, numa dosagem individualizada de acordo com a gravidade do distúrbio em questão, e prescrever soro de reidratação oral nos dias mais quentes.

1.2 A fibrose cística e a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR)

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva, causada por uma mutação do cromossoma 7, que codifica a proteína denominada *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). A CFTR está localizada na região apical das células epiteliais e responde pela regulação do canal de cloro da superfície celular. Além disso, está presente no controle de outros íons e canais iônicos como, por exemplo, absorção de sódio e bicarbonato (HCO_3) pelas células epiteliais².

A fisiopatologia da doença envolve a diminuição da excreção do íon cloreto, acarretando desequilíbrio das cargas elétricas celulares e favorecendo maior fluxo de sódio e água para o meio intracelular. Conseqüentemente, haverá aumento da viscosidade das secreções de muco em diversas glândulas e sistemas, como pulmões, pâncreas, ductos seminíferos, glândulas sudoríparas e salivares, ductos biliares, intestino, entre outros^{3,4}. Dessa forma, acomete diversos órgão e sistemas, causando manifestações clínicas as mais diversas.

A incidência da doença varia de acordo com a população em estudo, sendo mais comum em indivíduos de raça branca. Nos Estados Unidos, acomete uma criança a cada 3.801 nascidos vivos⁵. Em Minas Gerais, o PETN-MG estima que a FC acometa nove a dez crianças a cada 10.000 nascidos-vivos¹. Nas últimas décadas, a expectativa de vida desses pacientes aumentou significativamente, chegando aos 37,7 anos em populações demograficamente estáveis da Europa⁶, enquanto que, no Brasil, a sobrevivência apresenta mediana de 18,4 anos⁷.

Antes da realização do exame de triagem neonatal para FC, a maioria das crianças eram diagnosticadas em idade pré-escolar. Oliveira (1999)⁸ encontrou média de idade ao diagnóstico de 4,7 anos. Após a implantação da dosagem da TIR no teste do pezinho em recém-nascidos de populações de países desenvolvidos, a mediana da idade ao diagnóstico reduziu-se para 32 dias de vida⁵.

O fenótipo clássico dessa doença é uma criança com manifestações de má-absorção secundária a insuficiência pancreática e déficit de crescimento e desenvolvimento, associados a infecções pulmonares de repetição^{2,9}. O QUADRO

1 enumera as diversas apresentações clínicas da fibrose cística.

QUADRO 1
Manifestações fenotípicas da fibrose cística

Doença pulmonar crônica
Tosse produtiva crônica
Colonização das vias aéreas por patógenos típicos na FC (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>)
Alterações persistentes ao exame de Raios-X (RX) de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflação)
Obstruções das vias aéreas
Baqueteamento digital
Pansinusite ou alterações radiológicas dos seios paranasais
Pólipos nasais
Doença gastrointestinal e nutricional
Íleo meconial, síndrome de obstrução intestinal distal, prolapso retal
Insuficiência pancreática, pancreatites recorrentes
<i>Failure to thrive</i> (Criança que não vai bem)
Edema com hipoproteinemia
Icterícia prolongada no período neonatal
Cirrose biliar
Deficiência de vitaminas lipossolúveis (ex.: doença hemorrágica do recém-nascido)
Desnutrição crônica
Pseudo-síndrome de Bartter (perda de sal com alcalose metabólica crônica) e outros distúrbios hidroeletrólíticos
Infertilidade secundária à azoospermia obstrutiva

Fonte : Ratjen e Döring (2003, p.683)² e Rosenstein e Cutting (1998, p.590)⁹

Mais de 1.500 mutações já foram identificadas no gene da CFTR^{10,11}, sendo a mais freqüente a DF508 (uma deleção da fenilalanina da posição do 508º aminoácido da CTFR). No Brasil, foi encontrada a DF508 em 48% dos cromossomas estudados em uma amostra de 262 pacientes¹². A correlação entre

genótipo e fenótipo é muito forte para a insuficiência pancreática e concentrações de cloretos do suor, porém pouco corresponde às manifestações pulmonares¹³.

1.3 A triagem neonatal

É fundamental que se realize o diagnóstico de fibrose cística precocemente, para que seja fornecido tratamento adequado, assim como aconselhamento genético à família. Diversos autores têm sugerido que intervenções nutricionais precoces (nos primeiros anos de vida) associadas ao tratamento agressivo da doença pulmonar relacionam-se à melhora da função respiratória e ao aumento da sobrevida dos pacientes com FC^{5,14-16}.

Estudos recentes relatam que o diagnóstico realizado a partir da triagem neonatal reduz a morbidade pela doença pulmonar crônica, aumentando a sobrevida dessas crianças¹⁷. Farrell *et al.* (2001)⁵ concluíram que os pacientes diagnosticados pela triagem neonatal, apesar de apresentarem maior proporção de insuficiência pancreática, recebem terapia nutricional mais agressiva que, conseqüentemente, melhora significativamente seu estado nutricional em longo prazo.

A maioria dos recém-nascidos fibrocísticos com insuficiência do pâncreas exócrino evolui com elevados níveis séricos de tripsinogênio. A dosagem da tripsina imunorreativa pela coleta de sangue em papel filtro avalia qualitativamente a existência da doença. Se o exame for negativo, não exclui o diagnóstico de FC, apenas indica a função pancreática normal¹⁸.

A estratégia adotada pelo PETN-MG constitui-se na dosagem da tripsina imunorreativa (TIR) colhida em papel filtro em todos os recém-nascidos do estado. Aqueles que apresentam exame positivo são submetidos a uma segunda dosagem e, se for confirmada a alteração da TIR, é realizada a dosagem de cloretos em duas amostras de suor. O ponto de corte adotado para a dosagem da TIR é de 70 ng/mL. Crianças com genótipo de FC e que ainda não evoluíram com acometimento pancreático apresentarão dosagem da TIR negativa ao teste do pezinho. Os diagnósticos tardios são, então, realizados a partir da suspeita clínica e/ou pela história familiar positiva, mas se limitam a 5%. A confirmação do diagnóstico de FC é feita por meio do teste do suor (iontoforese) e exame de

biologia molecular, em que se investiga a mutação mais freqüente, a DF508¹.

Sendo assim, os pacientes triados pelo teste do pezinho e encaminhados ao ambulatório do HC-UFMG passaram a exibir outras formas da doença, além das clássicas manifestações pancreáticas e pulmonares. Esses recém-nascidos e lactentes desenvolvem precocemente uma complicação ameaçadora às suas vidas, a desidratação hiponatrêmica. Esse distúrbio hidroeletrólítico é decorrente de depleção corporal de sódio presente já ao momento do diagnóstico. Dependendo da gravidade, o tratamento deve ser imediato e com a criança em regime hospitalar. A prevenção da hiponatremia nessas crianças é extremamente difícil, pois consiste em administração de grandes quantidades de sal em suas dietas lácteas. É necessária atitude vigilante por todos os profissionais de saúde, principalmente nos dias quentes e em surtos de doença diarreica, quando há aumento das perdas de sal pelo suor dos fibrocísticos e mais predisposição à desidratação.

1.4 A hiponatremia e a criança fibrocística

A hiponatremia é o distúrbio hidroeletrólítico mais comum na infância e pode ser definida como níveis séricos do sódio com valores abaixo de 135 mEq/L, sendo a faixa de normalidade acima de 135 a 145 mEq/L¹⁹. Este distúrbio pode ser encontrado principalmente em crianças hospitalizadas que recebem soroterapia venosa. As patologias que mais frequentemente se manifestam com hiponatremia associada a alcalose metabólica são decorrentes de malformações do trato gastrointestinal, como a estenose hipertrófica de piloro, e algumas tubulopatias renais perdedoras de potássio²⁴.

A abordagem da hiponatremia envolve a avaliação do volume do líquido extracelular (VEC) e do tempo de instalação do quadro. Dessa forma, é classificada como hiponatremia hipovolêmica (VEC reduzido), normovolêmica (VEC sem alteração) ou hipervolêmica (VEC aumentado), além de aguda (se instalada num período de até 48 horas) ou crônica (tempo de evolução acima de 48 horas). O tratamento será orientado a partir dessas avaliações²⁰.

Geralmente, quando o sódio plasmático alcança valores abaixo de 120 mEq/L e/ou se o distúrbio ocorre de forma abrupta (em menos de 24 horas), o

paciente apresenta sinais e sintomas de gravidade clínica, acarretando o acometimento do sistema nervoso central por edema cerebral, com manifestações que variam de confusão mental até convulsão, coma e depressão respiratória^{21,22}. Quando a hiponatremia torna-se sintomática, ela é considerada uma urgência médica e deverá ser prontamente abordada. Acima de 125 mEq/L, os sintomas são mais raros, predominando os gastrintestinais (náuseas e vômitos), fraqueza muscular, cefaléia, entre outros²³.

Os pacientes com FC (especialmente os recém-nascidos e lactentes jovens) são susceptíveis ao desenvolvimento de episódios recorrentes de desidratação hiponatrêmica, hipoclorêmica associada à alcalose metabólica, decorrente principalmente de perdas aumentadas de sal pelo suor. Pois, devido a mutação da proteína CFTR, as células dos ductos das glândulas sudoríparas encontram-se parcial ou totalmente impermeáveis à absorção dos íons de cloreto e, paralelamente, ao sódio também. Isso faz com que a composição de sal no suor desses pacientes alcance concentrações três a cinco vezes maiores que em indivíduos normais⁴⁹.

Esses lactentes apresentam hiponatremia frequentemente em sua forma crônica ou crônica agudizada. Dessa maneira, a principal manifestação clínica deste distúrbio nessa faixa etária é o baixo ganho de peso, apesar da otimização da abordagem da insuficiência pancreática e/ou das alterações pulmonares. Nos casos crônicos em que a concentração sérica de sódio alcança valores inferiores a 110 mmol/L os sintomas de acometimento do SNC se tornam exuberantes, podendo variar desde uma recusa alimentar, vômitos freqüentes e até crises convulsivas.

A dosagem da concentração de sódio urinário ([Na⁺]U) pode ser bastante útil para diferenciar-se a origem da hiponatremia hipovolêmica, podendo ser classificada da seguinte forma, segundo Kumar e Berl (1998)²³:

- secundária a perdas renais dos fluidos se a [Na⁺]U estiver acima de 20 mmol/L;
- decorrente de alterações extra-renais, quando a [Na⁺]U encontra-se abaixo de 20 mmol/L.

Essa avaliação da concentração do sódio urinário nestes lactentes é um exame extremamente importante para a abordagem dos distúrbios do sódio, pois

além de fornecer estimativas dos valores do sódio corporal, 'é um exame não invasivo e de fácil realização.

Perdas gastrintestinais aumentadas, assim como perdas através do suor ou para o terceiro espaço, desencadeiam avidéz renal para reter o sódio. Dessa forma, a concentração de sódio urinário é inferior a 10 mmol/L, com urina hiperosmolar. Com isso, além do tratamento da hiponatremia, é de fundamental importância a abordagem da doença de base para que a correção desse distúrbio hidroeletrólítico tenha resposta satisfatória²⁴.

1.5 Histórico da hiponatremia em fibrose cística

Em agosto do ano de 1948, a cidade de Nova York, nos Estados Unidos, marcou um dos períodos de calor mais intenso de sua história. Nessa época, Kessler e Andersen (1951)²⁵ descreveram cinco casos de crianças com fibrose cística que foram admitidas com quadro de hiponatremia sintomática, provavelmente decorrente de perdas aumentadas por sudorese excessiva. Esses pacientes foram internados com quadro de desidratação, estado febril e colapso circulatório, de rápida evolução, sem sinais de infecção aguda.

Um segundo relato de seis crianças fibrocísticas que evoluíram com hiponatremia sintomática foi feito por Di Sant'Agnese *et al.* (1953)²⁶, durante o verão de 1952. Porém, notou-se que quatro desses pacientes apresentavam acometimento respiratório leve e, os outros dois, moderado.

Rendle-Short (1955)²⁷ descreveu um caso de um lactente de três meses com FC, que evoluiu com desidratação hiponatrêmica secundária à sudorese excessiva durante episódio de exacerbação pulmonar.

Além das altas temperaturas e do acometimento pulmonar, Gottlieb (1971)²⁸ afirmou que a ingesta diminuída de sal pelas crianças com fibrose cística pode desencadear hipoeletrémia crônica, com alcalose metabólica. Essas crianças podem ter como manifestação clínica somente *failure to thrive*^a, sem envolvimento pulmonar ou gastrintesimal.

^a Criança que não vai bem.

Em 1971, Simopoulos *et al.*²⁹ estudaram o sistema renina-angiotensina-aldosterona de cinco pacientes com diagnóstico de FC por um período de um ano. Concluíram que existe um estado de hiperaldosteronismo secundário à provável perda excessiva de sódio pelo suor.

Beckerman e Taussig (1979)³⁰ referem que os distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-base (hipocalemia/hipocloremia e alcalose metabólica, respectivamente) devem ter, em seus diagnósticos diferenciais para fibrose cística, pois encontraram prevalência de 46% de alcalose metabólica como manifestação clínica em lactentes fibrocísticos com idade inferior a 12 meses.

Arvanitakis e Lobeck (1973)³¹ avaliaram as concentrações de sal no suor de 54 crianças com FC e idade inferior a 12 meses. Sugerem que aqueles pacientes com concentrações elevadas de potássio no suor poderiam ser susceptíveis a desenvolver episódios de alcalose metabólica.

Depois desses estudos, a maioria dos artigos encontrados na literatura refere-se a pacientes fibrocísticos que apresentaram episódios de distúrbios hidroeletrólítico e/ou ácido-base em países de clima árido ou temperado. Não há relatos em países de clima tropical. As pesquisas demonstram que a faixa etária mais acometida é a de lactentes jovens, com menos de 12 meses de vida^{30,32,33}. Porém, existe referências a adolescentes e adultos jovens que tiveram desidratação hiponatrêmica durante quadros infecciosos agudos^{34,35}(QUADRO 2).

QUADRO 2

Publicações de casos de pacientes com diagnóstico de fibrose cística e manifestações de distúrbios hidroeletrólíticos e/ou ácido-base

Autores (ano da publicação)	País de origem	Número de casos	Idade dos pacientes
Kessler e Andersen (1951) ²⁵	Estados Unidos	5 casos	24 meses a 6 anos
Di Sant'Agnese <i>et al.</i> (1953) ²⁶	Estados Unidos	6 casos	3 a 13 anos
Rendle-Short (1955) ²⁷	Inglaterra	1 caso	3 meses
Gottlieb (1971) ²⁸	Estados Unidos	2 casos (gemelares)	4 meses
Arvanitakis e Lobeck (1973) ³¹	Estados Unidos	1 caso	20 semanas

(continuação QUADRO 2)

<i>Beckerman (1979)</i> ³⁰	Estados Unidos	5 casos	4 a 11 meses
Devlin, Beckett e David (1989) ³⁶	Inglaterra	5 casos	2 a 3 meses
Kennedy <i>et al.</i> (1990) ³⁷	Inglaterra	7 casos	6 a 22 meses
Greig <i>et al.</i> (1993) ³⁸	Estados Unidos	1 caso	96 horas
Özçelick <i>et al.</i> (1994) ³⁹	Turquia	12 casos	2 a 7 meses
Sojo <i>et al.</i> (1994) ⁴⁰	Espanha	13 casos	1,5 meses a 15 anos
Escobar-Castro <i>et al.</i> (1995) ⁴¹	Espanha	3 casos	3 a 5 meses
Leoni <i>et al.</i> (1995) ⁴²	Itália	8 casos	2 meses a 7 anos
Fustik <i>et al.</i> (2002) ³²	Macedônia	17 casos	2 a 6 meses
Salvatore <i>et al.</i> (2004) ⁴³	Itália	1 caso	10 meses
Sweetser <i>et al.</i> (2005) ⁴⁴	Austrália	1 caso	19 anos
Yalçin <i>et al.</i> (2005) ³³	Turquia	29 casos	1 mês a 20 anos
Epaud <i>et al.</i> (2005) ⁴⁵	França	1 caso	5 anos
Öztürk, Soylu e Arslan (2006) ⁴⁶	Turbia	12 casos	3 a 58 meses
Kose <i>et al.</i> (2007) ³⁵	Turquia	9 casos	4 meses a 16 anos
Yiallourous <i>et al.</i> (2007) ⁴⁷	Chipre	11 casos	0,2 a 2,8 anos
Yalçin <i>et al.</i> (2007) ⁴⁸	Turquia	1 caso	9 meses

1.6 Fatores envolvidos na hiponatremia

Os mecanismos exatos para o desenvolvimento da hiponatremia em pacientes com FC ainda não estão esclarecidos. É sabido que durante períodos de sudorese profusa (precipitada por altas temperaturas, estados febris, excesso de agasalhos) existe aumento das perdas de sal nos fibrocísticos. E quando não há a reposição adequada dessas perdas, o paciente pode evoluir com hipocloremia, hiponatremia e alcalose metabólica. A alcalose pode ser agravada pelas trocas intracelulares de hidrogênio e sódio (para compensar as perdas de potássio) e por vômitos³⁰. Esses eventos de hiponatremia são descritos na

literatura de países de clima seco e quente, especialmente durante as estações de verão.

A prática de atividade física extenuante sem reposição adequada das perdas de sal e água também são prováveis de precipitar desidratação hiponatrêmica¹⁹.

Episódios de diarreia aumentam as perdas de cloretos e agravam a alcalose³². Estudos epidemiológicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que crianças com menos de cinco anos de idade têm mediana de 3,2 casos de diarreia aguda por ano⁵⁰. Segundo dados do DATASUS do Ministério da Saúde, no ano de 2003 a mortalidade proporcional por doença diarreica aguda em pré-escolares no Brasil foi de 4,59 crianças para cada 1.000 menores de cinco anos de idade⁵¹. Sendo assim, toda criança fibrocística apresenta possibilidades de evoluir com quadro diarreico, assim como qualquer outra criança sem doença prévia. De acordo com a história natural da sua doença, a diarreia aguda poderá complicar-se com maiores perdas hidroeletrolíticas, que poderão ser fatais.

Outro fator relacionado a quadros de hiponatremia em lactentes com FC é o aleitamento materno exclusivo. A OMS recomenda que ele seja exclusivo durante os seis primeiros meses de vida da criança⁵², sendo também indicado para crianças fibrocísticas⁵².

TABELA 1

Concentração dos minerais do leite humano, fórmulas infantis (à base de leite de vaca e de proteína da soja) e leite de vaca

	Leite materno maduro	Fórmula Infantil para < 6 meses	Fórmula Infantil para > 6 meses	Fórmula Infantil de Soja	Leite de Vaca Integral	CODEX min	CODEX max
Sódio (mg/L)	7- 18	15 – 25	28 – 39	23 – 27	30	20	60
Potássio (mg/L)	13	59 – 81	83 – 130	80 – 98	35	80	200
Cloreto (mg/L)	11	43 – 59	56 – 93	49 – 68	30	55	150
Cálcio (mg/L)	34	41 – 63	81 – 101	60 – 81	117	50	NE
Fósforo (mg/L)	14	21 – 55	52 – 82	64 – 75	92	25	NE
Magnésio(mg/L)	4,0	5 – 6	6 – 9	7 – 7,5	12	6	NE

Fonte: Opas, 1991⁵², Leão, Starling e Lamounier (2005)⁵⁴, CODEX, 1994⁵⁷.
NE – não especificado.

Porém, a concentração de sódio no leite humano^{52,54,55} pode ser inferior às necessidades diárias dessas crianças, como demonstra a TAB. 1. Assim, o Consenso Europeu de Fibrose Cística orienta a suplementação de sódio oral em todos os bebês amamentados ao seio materno, nos períodos de maiores perdas de sal, principalmente nas épocas mais quentes do ano⁵⁶.

Adultos fibrocísticos que evoluem com exacerbação pulmonar podem apresentar desidratação associada a distúrbio ácido-base⁴⁴. Em crianças pré-escolares e lactentes jovens, durante os episódios de exacerbação pulmonar é comum o desenvolvimento de hiponatremia e até pseudo-síndrome de Bartter. Várias hipóteses são formuladas para explicar esse raciocínio. Os picos febris que ocorrem durante exacerbação infecciosa respiratória podem levar ao aumento das perdas de eletrólitos no suor. Nessas situações, pode-se verificar também menos ingestão de sódio devido à perda de apetite. É possível, ainda, que eventos de desidratação se acompanhem de secreções mais espessas, as quais propiciam exacerbações infecciosas respiratórias. A alcalose metabólica diminui as concentrações de cálcio ionizado, provocando espasmos musculares, tetania e até convulsões. Ocorre ainda hipoventilação por diminuição do *drive* respiratório, o qual predispõe a atelectasias e precipita falência ventilatória grave³³.

Estudos recentes não encontraram diferença na prevalência de hiponatremia em lactentes fibrocísticos durante estações quentes comparadas às frias^{32,33}. Contudo, Kose *et al.* (2007)³⁵ descreveram epidemia de desidratação hiponatremica hipoclorêmica durante a estação de verão em crianças com FC com idade acima de quatro anos de idade. Lactentes com fibrose cística tendem a apresentar formas mais crônicas de hiponatremia. Provavelmente, a manifestação crônica é secundária à baixa ingestão de sódio nos lactentes em aleitamento materno, a qual se soma ao aspecto climático. Por outro lado, os pacientes em idade escolar e os adolescentes apresentam a hiponatremia com manifestação aguda, principalmente durante episódios diarréicos agudos e de exacerbação pulmonar^{40,44}.

Foram determinadas algumas mutações associadas à hiponatremia na FC, como D579G, T338I e L346P^{42,43,45}. Porém, nos pacientes em que foi detectada a mutação $\Delta F508$, a hiponatremia cursou de forma mais grave³⁹.

1.7 Pseudo-síndrome de Bartter

O termo síndrome de Bartter denota um grupo de alterações renais que apresenta como denominador comum hipocalcemia e alcalose metabólica. O quadro clássico de pacientes com síndrome de Bartter é composto por alcalose metabólica hipocalêmica, hiperaldosteronismo, pressão arterial normal, hiporresponsividade pressórica à infusão de angiotensina II e hiperplasia do sistema justaglomerular. Os sinais e sintomas da síndrome de Bartter podem ser encontrados desde o período fetal intra-útero, como a síndrome da hiperprostaglandina E2, ou com início mais tardio e com menos gravidade (síndrome de Gitleman)⁵⁸.

Na síndrome de Bartter, há mutações dos genes do cromossoma 36, responsáveis pela codificação de co-transportadores dos íons de sódio, potássio ou cloreto ou dos canais de potássio, que acarretam tais distúrbios hidroeletrolíticos. Esses defeitos resultam em má-absorção de sódio (Na^+), potássio (K^+), cloreto (Cl^-) e cálcio (Ca^{2+}) pela alça ascendente do túbulo de Henle, com subsequente reabsorção de água na alça descendente⁵⁹. Conseqüentemente, há excreção de grandes volumes de urina, com altas concentrações de Na^+ , K^+ , Cl^- e Ca^{2+} no túbulo distal. Nesse local, parte do Na^+ excretado será reabsorvido em troca por K^+ , propiciando hiperpotassiúria. Esse defeito de absorção de sódio pela alça ascendente do túbulo de Henle resulta em aumento nos níveis de prostaglandina E2, que por si só exacerba o defeito primário do transporte dos íons de cloreto. A perda do NaCl pela parte distal do néfron acarreta leve hipovolemia. Com essa cascata estimulada, tem-se a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona causando hipocalcemia secundária ao aumento da atividade da aldosterona, além de diminuir o transporte de NaCl e a reabsorção de água pelos ductos coletores⁵⁸.

É denominada pseudo-síndrome de Bartter (PSB) quando se encontram anormalidades bioquímicas semelhantes àquelas das outras formas da síndrome de Bartter, em pacientes que não exibem alterações nos túbulos renais. Existem diversas outras doenças que podem manifestar-se com alcalose metabólica hipocalêmica, como: fibrose cística, uso indiscriminado de diuréticos, uso em longo prazo de dieta hipoclorêmica, bulimia, vômitos cíclicos, cloridorréia congênita e abuso de laxantes. Nessas doenças, há hiperaldosteronismo

secundário devido às perdas de sal e à alcalose metabólica. Conseqüentemente, ocorre aumento das perdas dos íons de hidrogênio e potássio pelos rins, agravando a alcalose já instaurada e a hipocalêmia^{30,36,39,60}.

A prevalência da PSB na fibrose cística varia de 12 a 17,6%^{33,40,46}. Ao avaliar lactentes FC com menos de 12 meses de idade, a prevalência encontrada foi mais alta, variando de 18,1 a 32,4%^{33,46}. Isso demonstra maior suscetibilidade dos lactentes jovens aos distúrbios hidroeletrólíticos. Geralmente, essas crianças têm como manifestação clínica da alcalose metabólica hiponatrêmica hipocalêmica (PBS) a anorexia, os vômitos, a hipotonia e o baixo ganho de peso^{33,41}.

As perdas contínuas de K⁺ perpetuam e agravam a alcalose metabólica, por propiciarem trocas dos íons H⁺ do fluido extracelular para o intracelular, caracterizando o hiperaldosteronismo secundário. As crianças fibrocísticas podem também apresentar mais perdas de potássio pelo suor, agravando o quadro clínico^{31,32,36}.

1.8 Tratamento da hiponatremia

O tratamento da hiponatremia deve levar em consideração três fatores: a) presença ou ausência de sintomas de gravidade de acometimento do sistema nervoso central; b) tempo de instauração: aguda (em menos de 48 horas) ou crônica (acima de 48 horas ou desconhecido); c) estado do volume do líquido extracelular^{24,61,62}.

A hiponatremia, quando se manifesta por sintomas neurológicos graves associados à hipoxemia, é considerada urgência médica. Porém, o maior desafio do tratamento da hiponatremia sintomática é como prescrever a solução salina e manter uma taxa de infusão dentro dos limites fisiológicos. Caso contrário, ocorre aumento da água corporal total, com conseqüente edema cerebral.

Em pacientes com quadro de hiponatremia crônica assintomática, não se tem indicação de correção rápida das depleções plasmáticas de sódio. Se esses indivíduos apresentarem elevações abruptas da concentração do sódio, podem evoluir com a síndrome de desmielinização osmótica, ou mielinólise central

pontina. Essas crianças podem receber correção da hiponatremia por meio de soluções isotônicas, de forma mais lenta.

O tratamento da hiponatremia sintomática e/ou aguda deve ser realizado em regime hospitalar, com soroterapia venosa, para corrigir eventuais distúrbios ou complicações da fibrose cística que podem acompanhar tal distúrbio hidroeletrólítico. No momento da alta hospitalar, todos devem receber as recomendações da suplementação oral de sódio e de como os pais (ou responsáveis pela criança) devem se proceder em eventos agudos que favorecem as perdas de sódio.

Lactentes jovens e recém-nascidos fibrocísticos devem ser sempre estimulados ao aleitamento materno, mesmo sabendo que sua concentração de sódio é inferior às suas necessidades diárias dessas crianças. Até mesmo quando fazem uso de fórmula infantil, todos os pacientes com idade inferior a 12 meses de vida devem receber suplementação oral de sódio. A dose de suplementação preconizada varia de 2 a 4 mEq/Kg de peso por dia, dependendo das perdas, podendo aumentar nos dias mais quentes ou durante episódios diarréicos^{33,39,40}.

Yalçin *et al.* (2007)⁴⁸ propõem terapia de reidratação oral para pacientes fibrocísticos que apresentam hiponatremia e alcalose metabólica. A solução modificada pelos autores utiliza concentrações mais elevadas de NaCl que a solução preconizada pela OMS e está indicada somente para pacientes desidratados e com hiponatremia. Os autores indicam a dose da solução modificada de 100 mL/Kg, via sonda nasogástrica, pelo período de seis horas (TAB. 2).

TABELA 2
Comparação das composições de sódio, potássio e
glicose das soluções de reidratação oral

	OMS	Yalçin <i>et al.</i> ⁴⁸
NaCl	3,5 g/L	6 g/L
KCl	1,5 g/L	1,5 g/L
Glicose	110 mmol/L	111 mmol/L

Fontes: Bahn *et al.* (1994)⁶³ e de Yalçin *et al.* (2007)⁴⁸

Essas crianças devem ser monitoradas acerca das perdas de eletrólitos. Devem dosar mensalmente o sódio urinário e, caso este seja inferior a 20 mEq/L, devem receber sal oral ou aumentar-se a dose já em uso. O acompanhamento do ganho de peso reflete a adequação da dose de sódio necessária para manter estável o equilíbrio hídrico e eletrolítico dessas crianças.

1.9 Conclusão

A literatura médica internacional apresenta relatos dispersos de crianças com idade inferior a 24 meses de vida que evoluíram com quadro de hiponatremia. Em sua maioria, os estudos são provenientes de países de climas temperados ou áridos. Não existem descrições de hiponatremia em lactentes com de origem de países tropicais.

Os estudos preconizam a reposição oral de sódio em todos os lactentes fibrocísticos, principalmente nos 12 primeiros meses de vida. A dose de sódio oral pode ser aumentada em dias de maiores perdas pela sudorese ou durante episódios agudos de diarreia.

Referências

1. Nupad. UFMG. **Triagem neonatal para fibrose cística, 2008**. NUPAD/UFMG. Disponível em: <www.medicina.ufmg.br/nupad/triagem>. **Acessado em março de 2008**.
2. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. **Lancet**. 2003 Feb 22; 361(9358):681-9.
3. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: a historical perspective. **Physiol Rev**. 1999; 79:S3-S22.
4. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística: do pediatra ao especialista. **J Pediatr (Rio J)**. 2002 Nov-Dec;78 Suppl 2:S171-86.
5. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC *et al*. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. **Pediatrics**. 2001 Jan; 107(1):1-13.
6. Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, Iansa P, Callegaro A, Valsecchi MG. Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. **Am J Epidemiol**. 2002 Sep 1; 156(5):397-401.
7. Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. **J Pediatr (Rio J)**. 2004; 80:371-9.
8. Oliveira MCLA. **Fatores prognósticos na fibrose cística: uma análise multivariada**. 1999. 233p. (Doutorado em Gastroenterologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 1999.
9. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. **J Pediatr**. 1998 Apr; 132(4):589-595.
10. Zielenski J, O'Brien A, Tsui LC. **Cystic fibrosis mutation database**. <<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/home.html>> acesso fevereiro de 2007.
11. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. **Lancet**. 2003 May 17; 361(9370):1671-6.
12. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Caldeira Reis F, Abreu F, Marostica P, Rozov T *et al*. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **J Cyst Fibros**. 2007 Jun 1; [Epub ahead of print].

13. Doull IJ. Recent advances in cystic fibrosis. **Arch Dis Child**. 2001 Jul; 85(1):62-6.
14. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. **J Pediatr**. 2000 Sep; 137(3):374-80.
15. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS *et al*. Investigators and coordinators of the epidemiologic study of cystic fibrosis. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. **J Pediatr**. 2003 Jun; 142(6):624-30.
16. Walkowiak J, Przyslawski J. Five-year prospective analysis of dietary intake and clinical status in malnourished cystic fibrosis patients. **J Hum Nutr Diet**. 2003 Aug; 16(4):225-31.
17. Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorsk MR, Farrell PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. **Am J Epidemiol**. 2004; 159: 537-546.
18. Shalon LB, Adelson JW. Cystic fibrosis. Gastrointestinal complications and gene therapy. **Pediatr Clin North Am**. 1996 Feb; 43(1):157-96.
19. Montain SJ, Sawka MN, Wenger CB. Hyponatremia associated with exercise: risk factors and pathogenesis. **Exerc Sport Sci Rev**. 2001 Jul; 29(3):113-7. Review.
20. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. **QJM**. 2005 Jul; 98(7):529-40.
21. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. **Am J Med**. 2007 Aug; 120(8):653-8. Review.
22. Silva ACS. Desvios da concentração de sódio e potássio na infância. *In*: Silva ACS ; Norton, R. C. ; Mota, J. A. C. ; Penna, F.J. **Manual de urgências em pediatria**. 1. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. cap.4, p. 29-49.
23. Kumar S, Berl T. Sodium. **Lancet**. 1998 Jul 18; 352(9123):220-8.
24. Gruskin AB, Sarnaik A. Hyponatremia: pathophysiology and treatment, a pediatric perspective. **Pediatr Nephrol**. 1992 May; 6(3):280-6.
25. Kessler WR, Andersen DH. Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions. **Pediatrics**. 1951 Nov; 8(5):648-56.
26. 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 Nov; 12(5):549-63.

27. Rendle-Short, J. Fibrocystic disease of the pancreas presenting with acute salt depletion. **Archives of disease in childhood**, 1955 Aug. 28-30.
28. Gottlieb RP. Metabolic alkalosis in cystic fibrosis. **J Pediatr**. 1971 Dec; 79(6):930-6.
29. Simopoulos AP, Lapey A, Boat TF, Di Sant'Agnes PA, Bartter FC. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cystic fibrosis of the pancreas. **Pediatr Res**, 1971; 5:626-32.
30. Beckerman RC, Taussig LM. Hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis in infants with cystic fibrosis. **Pediatrics**. 1979 Apr; 63(4):580-3.
31. Arvanitakis SN, Lobeck CC. Metabolic alkalosis and salt depletion in cystic fibrosis. **J Pediatr**. 1973 Mar; 82(3):535-6.
32. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. **Pediatr Int**. 2002 Jun; 44(3):289-92.
33. Yalçın E, Kiper N, Doğru D, Özçelik U, Aslan AT. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. **Ann Trop Paediatr**. 2005 Jun; 25(2):119-24.
34. Sweetser LJ, Douglas JA, Riha RL, Bell SC. Clinical presentation of metabolic alkalosis in an adult patient with cystic fibrosis. **Respirology**. 2005 Mar; 10(2):254-6.
35. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, Cobanoglu N, Yalcin E, Dogru D *et al*. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. **Eur J Pediatr**. 2008 Jan; 167(1):115-6. Epub 2007 Feb 24.
36. Devlin J, Beckett NS, David TJ. Elevated sweat potassium, hyperaldosteronism and pseudo-Bartter's syndrome: a spectrum of disorders associated with cystic fibrosis. **J R Soc Med**. 1989; 82 Suppl 16:38-43.
37. Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. **Arch Dis Child**. 1990 Jul; 65(7):786-7.
38. Greig F, Schoeneman MJ, Kandall SR, Bonforte RJ. Neonatal hyponatremic dehydration as an initial presentation of cystic fibrosis. **Clin Pediatr (Phila)**. 1993 Sep; 32 (9): 548-51.
39. Özçelik U, Göçmen A, Kiper N, Coşkun T, Yılmaz E, Özgüç M. Sodium chloride deficiency in cystic fibrosis patients. **Eur J Pediatr**. 1994 Nov; 153(11):829-31.
40. Sojo A, Rodriguez-Soriano J, Vitoria JC, Vazquez C, Ariceta G, Villate A. Chloride deficiency as a presentation or complication of cystic fibrosis. **Eur J Pediatr**. 1994 Nov; 153(11):825-8.

41. Escobar-Castro H, Medina E, Kirchschräger E, Camarero C, Suarez L. Metabolic alkalosis with hypo-electrolytaemia or pseudo-Bartter syndrome as a presentation of cystic fibrosis in infancy. Description of three cases. **Eur J Pediatr**. 1995 Oct; 154(10):868-9.
42. Leoni GB, Pitzalis S, Podda R, Zanda M, Silvetti M, Caocci L *et al*. A specific cystic fibrosis mutation (T3381) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. **J Pediatr**. 1995 Aug; 127(2):281-3.
43. Salvatore D, Tomaiuolo R, Abate R, Vanacore B, Manieri S, Mirauda MP *et al*. Cystic fibrosis presenting as metabolic alkalosis in a boy with the rare D579G mutation. **J Cyst Fibros**. 2004 Jun; 3(2):135-6.
44. Sweetser LJ, Douglas JA, Riha RL, Bell SC. Clinical presentation of metabolic alkalosis in an adult patient with cystic fibrosis. **Respirology**. 2005 Mar; 10(2):254-6.
45. Epaud R, Girodon E, Corvol H, Niel F, Guignon V, Clement A *et al*. Mild cystic fibrosis revealed by persistent hyponatremia during the French 2003 heat wave, associated with the S1455X C-terminus CFTR mutation. **Clin Genet**. 2005 Dec; 68(6):552-3.
46. Oztürk Y, Soylu OB, Arslan N. Prevalence and clinical features of cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. **Ann Trop Paediatr**. 2006 Jun; 26(2):155.
47. Yiallourous PK, Neocleous V, Zeniou M, Adamidou T, Costi C, Christophi C *et al*. Cystic fibrosis mutational spectrum and genotypic/phenotypic features in Greek-Cypriots, with emphasis on dehydration as presenting symptom. **Clin Genet**. 2007 Mar; 71(3):290-2.
48. Yalçın SS, Akça T, Genç O, Celik M, Doğru D, Özçelik U. Modified oral rehydration therapy in a case with cystic fibrosis. **Turk J Pediatr**. 2007 Jan-Mar; 49(1):102-4.
49. Quinton PA. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. **Physiology**. 2007; 22:212-225.
50. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. **MMWR Recomm Rep**. 2003 Nov 21;52(RR-16):1-16.
51. Brasil. DATASUS. **Mortalidade proporcional por doença diarréica aguda em menores de cinco anos de idade**. Ministério da Saúde / SVS - Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). 2004. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2006/c06.def> acesso em 12 dezembro de 2007.

52. Opas. Organizacion Panamericana de la Salud. Organizacion Mundial de la Salud. **Indicadores para evaluar las practicas de lactancia materna**. Ginebra: 1991 OMS/CED/SER/91.14.
53. Parker EM, O'Sullivan BP, Shea JC, Regan MM, Freedman SD. Survey of breast-feeding practices and outcomes in the cystic fibrosis population. **Pediatr Pulmonol**. 2004 Apr; 37(4):362-7.
54. Leão E., Starling A.L.P., Lamounier, J.A. Alimentação. *In*: Leão E.; Mota J.A.C.; Correa E.J.; Viana M.B. (Org.). **Pediatria Ambulatorial**. 4^a ed. Belo Horizonte-MG: Coopmed, 2005, v.1, p.301-313.
55. Codex Alimentarius Commission. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Standard for Infant Formula (CODEX STAN 72-1981). *In*: **Codex alimentarius** v.4(2) FAO/WHO. Rome, 1994.
56. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG *et al*. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. **J Cyst Fibros**. 2002 Jun; 1(2):51-75. Review.
57. Codex Alimentarius Commission. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Standard for Follow-up Formula (CODEX STAN 156-1987). *In*: **Codex alimentarius** v.4 (2) FAO/WHO. Rome, 1994.
58. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. **QJM**. 2000 Apr; 93(4):207-15.
59. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. **Nat Genet**. 1996 Jun; 13(2):183-8.
60. Beckerman RC. Metabolic alkalosis in infants with cystic fibrosis. **Pediatrics**. 1979 Sep; 64(3):389.
61. Kumar S, Berl T. Sodium. **Lancet**. 1998 Jul 18; 352(9123):220-8.
62. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. **Am J Med**. 2007 Aug; 120(8):653-8.
63. Bhan MK, Mahalanabis D, Fontaine O, Pierce NF. Clinical trials of improved oral rehydration salt formulations: a review. **Bull World Health Organ**. 1994; 72(6):945-55. Review.

2 ARTIGO ORIGINAL

HIPONATREMIA EM LACTENTES COM FIBROSE CÍSTICA DIAGNOSTICADOS A PARTIR DA TRIAGEM NEONATAL EM UM PAÍS DE CLIMA TROPICAL

HIPONATREMIA EM LACTENTES COM FIBROSE CÍSTICA DIAGNOSTICADOS A PARTIR DA TRIAGEM NEONATAL EM UM PAÍS DE CLIMA TROPICAL

Resumo

Introdução: lactentes portadores de fibrose cística (FC) são susceptíveis ao desenvolvimento de hiponatremia, principalmente no primeiro ano de vida. Objetivou-se determinar a prevalência e fatores de risco de hiponatremia em lactentes fibrocísticos diagnosticados a partir da triagem neonatal em um país de clima tropical. **População e métodos:** estudou-se, retrospectivamente, uma coorte de fibrocísticos (n=20), menores de dois anos de vida, nascidos de junho de 2003 a julho de 2005. Foram analisados dados demográficos, antropométricos, das manifestações da doença, da dieta em uso, da temperatura ambiental e dos valores de sódio sérico. **Resultados:** a prevalência de hiponatremia foi de 95% e a média de episódios por paciente foi de 3,1 (DP \pm 1,7). Não houve associação entre as medianas das dosagens de sódio sérico e a temperatura ambiental ($p=0,10$). Verificou-se maior frequência de hiponatremia ($p=0,00$) durante o uso de dieta láctea exclusiva ou predominante. A mediana dos valores do sódio sérico foi menor antes da introdução de alimentos não lácteos do que após essa introdução ($p=0,02$). Os eventos de hiponatremia ocorreram, em sua maioria, durante o período em que os pacientes foram infectados por *S. aureus*. **Conclusão:** Encontrou-se alta prevalência de hiponatremia na população estudada. A introdução de alimentos não lácteos em suas dietas exerce um papel protetor em relação aos distúrbios do sódio. É provável que os episódios de hiponatremia representem risco para a aquisição de infecção por *S aureus*.

Palavras-chave: Fibrose cística. Hiponatremia/epidemiologia. Fatores de risco. Lactentes.

HYPONATREMIA IN INFANTS WITH CYSTIC FIBROSIS DIAGNOSED THROUGH THE NEONATAL SCREENING IN A TROPICAL COUNTRY

Abstract

Introduction: Infants with cystic fibrosis (CF) are likely to develop hyponatremia, mainly during their first year of life. This study purpose was to set the prevalence and risk factors for hyponatremia in fibrocystic infants diagnosed through the newborn screening in a tropical country. **Population and Methods:** A retrospective cohort of fibrocystic (n=20) infants, under two years, were born from June 2003 to July 2005. Demographic, anthropometric, manifestations of the disease, kind of diet, environmental temperature and seric sodium dosage data were analyzed. **Results:** The prevalence of hyponatremia was 95% and the episodes rate per patient was 3,1 (DP \pm 1,7). There was no association between the seric sodium medians and the environmental temperature (p=0,10). There was a higher frequency of hyponatremia episodes (p=0,00) during the period of the exclusive or predominant milk diet. The median sodium values were lower before than after the introduction of mixed feeding (p=0,02). The hyponatremia episodes have occurred during the occurrence of infection by *S. aureus*. **Conclusion:** These study showed high prevalence of hyponatremia in those patients. The introduction of mixed feeding in their diets protected them through the sodium disturbance. It is probable that the hyponatremia periods represent risk for the *S. aureus* infection.

Key-words: Cystic fibrosis. Hyponatremia /epidemiology. Risk factors. Infants.

2.1 Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva que cursa com alteração no transporte de íons de cloreto e água na membrana celular, devido à mutação de uma proteína reguladora do transporte desse íon (a proteína CFTR). O fenótipo clássico da FC é caracterizado por perdas aumentadas de eletrólitos no suor, doença pulmonar crônica, insuficiência pancreática e atraso global no crescimento¹. Pacientes com fibrose cística no primeiro ano de vida, apresentam perdas ainda maiores de eletrólitos no suor, pois essa faixa etária é caracterizada por maior superfície corpórea relativa. Estes lactentes podem apresentar desidratação hiponatrêmica como forma inicial da doença. A hiponatremia em fibrocísticos ocorre mais freqüentemente em países de clima quente e seco. Além da temperatura ambiental mais elevada, outros fatores tem sido associados ao distúrbio do sódio nesses lactentes como o aleitamento materno, os episódios diarreicos agudos associados a vômitos, a atividade física extenuante e a ocorrência de exacerbação pulmonar²⁻⁶. A prevenção dos distúrbios eletrolíticos em FC é realizada com aumento do aporte oral de sal⁷, principalmente durante períodos de maiores perdas de eletrólitos pelo suor.

Na literatura existem poucas publicações direcionadas à hiponatremia em lactentes com FC e somente uma publicação relatou o acometimento de recém-nascidos com esse distúrbio. Até o momento, foram estudados quanto à prevalência de hiponatremia apenas pacientes de países de clima árido ou temperado, durante as estações mais quentes do ano. Não foram encontradas investigações envolvendo pacientes diagnosticados pela triagem neonatal em países de clima tropical.

Este estudo tem por objetivo descrever uma população de pacientes com fibrose cística diagnosticados pela triagem neonatal no Brasil em relação à ocorrência de hiponatremia, assim como identificar os fatores de risco que se associaram ao distúrbio.

2.2 População e métodos

2.2.1 Pacientes

O Programa Nacional de Triagem Neonatal do Brasil credencia os serviços de referência para a realização de triagem neonatal em três fases. No momento, apenas três estados brasileiros realizam triagem neonatal para fibrose cística, o que caracteriza a fase III do programa. A triagem neonatal para fibrose cística em Minas Gerais é realizada por estratégia de três etapas: tripsina imunorreativa (TIR)/TIR/teste do suor. O ponto de corte de TIR adotado é de 70 ng/mL. O teste do suor é realizado com base no método de Gibson-Cooke (1959)⁸. A pesquisa da mutação delta F 508 é feita apenas nos casos com teste do suor positivo e naqueles com exames do suor duvidosos. O histórico genético da população para FC não é conhecido, o que não permite a pesquisa rotineira de outras mutações.

Este estudo foi conduzido em um hospital universitário que assiste pacientes triados pelo serviço de referência do estado de Minas Gerais. Considerou-se pacientes nascidos no período de junho de 2003 a julho de 2005. Durante esse período, foram diagnosticadas com fibrose cística (FC) 51 crianças, sendo 21 destas (39%) encaminhadas ao ambulatório de FC desse hospital universitário. Nesse ambulatório, todos os pacientes são acompanhados com no mínimo uma consulta por mês no primeiro ano de vida, com intervalos de até três meses entre as consultas no segundo ano de vida. A assistência é multiprofissional, existindo protocolo próprio de acompanhamento, o qual foi estabelecido conforme diretrizes da literatura mundial. Cultura com antibiograma do aspirado traqueal foi realizada em toda consulta. A dosagem de gordura fecal de 24 horas em fezes de 72 horas foi feita ao diagnóstico e, se necessário, repetida anualmente. O método usado foi o de Van de Kamer (1953)⁹.

Foi elaborado um protocolo para diagnóstico e acompanhamento da hiponatremia nesses pacientes após a admissão do primeiro paciente com FC. Uma criança não foi submetida ao protocolo nas primeiras consultas do acompanhamento, sendo então excluída deste estudo. A amostra foi composta por 20 pacientes.

2.2.2 Métodos

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo, realizado através da consulta de prontuários de pacientes admitidos consecutivamente em ambulatório de FC (n=20). Foram analisados os prontuários médicos e da equipe de nutricionistas e coletadas as seguintes informações: dados demográficos (idade e gênero) e antropométricos (peso e comprimento); alterações clínicas observadas ao diagnóstico (edema, anemia); insuficiência pancreática; manifestações pulmonares; dieta inicial utilizada (leite materno e/ou fórmulas infantis) e época de introdução de alimentos não lácteos; uso de enzimas pancreáticas; e resultados de exames complementares (hemoglobina, albumina sérica, sódio sérico, gordura fecal e culturas de aspirado traqueal).

Considerou-se em uso de aleitamento materno apenas as crianças em aleitamento materno exclusivo ou predominante¹⁰; como portadores de insuficiência pancreática todas as crianças com esteatorréia (avaliadas clinicamente ou pelo método de Van de Kamer) ou diarreia ou ganho de peso insuficiente ou com anemia ou com hipoalbuminemia e que melhoraram após introdução da terapia de reposição enzimática. A manifestação respiratória foi considerada diante de qualquer sintoma respiratório, inclusive tosse seca esporádica. Definiu-se hiponatremia como valores de sódio sérico abaixo de 135 mEq/L e hiponatremia grave valores inferiores a 120 mEq/L⁶. Foram consultados os dados disponibilizados publicamente pelo Instituto Nacional de Meteorologia (INMET), relativos à temperatura ambiental e umidade relativa do ar aferidas na estação de meteorologia mais próxima da procedência do paciente¹¹. Foram registrados os valores dessas variáveis referentes às datas de todas as dosagens de sódio sérico realizadas. A partir das análises das temperaturas diárias médias aferidas em todas as estações meteorológicas, calcularam-se a média e a mediana das temperaturas durante o período de realização do estudo. Encontrou-se a média de 21,89°C (mediana de 22°C). Assim, para fins de análise estatística, definiu-se como temperatura diária elevada valores acima de 22°C e temperatura diária amena valores iguais ou abaixo de 22°C.

2.2.3 Análise estatística

Utilizou-se o *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5* para as análises estatísticas dos dados.

As variáveis gênero, mutação delta F508, insuficiência pancreática, manifestação respiratória inicial, manifestação respiratória em algum momento do acompanhamento, infecção por *Staphylococcus aureus*, infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, idade da primoinfecção, dieta inicial, idade de introdução de alimentos não lacteos, valores e datas das dosagens de sódio, valores da temperatura ambiental e umidade relativa do ar no dia da dosagem de sódio foram descritas como freqüência ou caracterizadas como média ou mediana e suas respectivas dispersões, conforme a distribuição dos dados.

A freqüência de hiponatremia de cada paciente foi determinada dividindo-se o número total de hiponatremias registradas pelo número total de dosagens de sódio realizadas.

Pacientes foram comparados em relação à dieta inicial (leite materno ou fórmula) quanto à mediana das dosagens de sódio. Ainda em relação à dieta, compararam-se as medianas de dosagens de sódio e freqüência de hiponatremia antes e depois da introdução de outros alimentos na dieta. Em ambas as situações, a temperatura ambiental e a primoinfecção também foram comparadas, a fim de identificar qualquer influência desses fatores nas análises realizadas.

Os casos de hiponatremia foram comparados aos episódios sem hiponatremia em relação às seguintes variáveis: média de temperatura ambiental, infecção respiratória, bactéria isolada no aspirado traqueal e dieta inicial.

Estudaram-se as variáveis sódio sérico e temperatura ambiental, que apresentaram distribuição normal no teste de Shapiro Wilk. Variáveis contínuas de amostras independentes foram comparadas pelo teste t de Student ou teste de Wilconxon, conforme o resultado da análise de distribuição da variável. Variáveis categóricas de amostras independentes foram comparadas pelo qui-quadrado e, quando as amostras eram pareadas, empregou-se o teste de Mac Nemar. O teste exato de Fischer foi usado quando era mais adequado. O valor de p-alfa foi considerado significativo quando igual ou inferior a 0,05.

2.2.4 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da instituição (parecer no. ETIC0467/06). O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes.

2.3 Resultados

2.3.1 Casuística

Foram avaliadas 20 crianças fibrocísticas, sendo 11 (55%) do gênero feminino. A média de idade ao diagnóstico foi de 45,3 (DP \pm 18,3) dias de vida. A média de tempo de acompanhamento dos pacientes no estudo foi de 14,3 (DP \pm 5,2) meses. Os pacientes apresentaram média de cloreto no exame do suor de 107,1 (DP \pm 5,9) mmol/L. A TAB. 3 descreve as variáveis dos pacientes acerca do quadro clínico geral ao diagnóstico e durante o acompanhamento.

TABELA 3

Aspectos clínicos gerais ao diagnóstico e durante o acompanhamento (n=20)

Variável analisada	N (Frequência)
Gênero masculino	9 (45%)
Pesquisa de DF508	
Homozigotos	8 (40%)
Heterozigotos	8 (40%)
Uso de leite materno ao diagnóstico	16 (80%)
Insuficiência pancreática	20 (100%)
Sintomas respiratórios à admissão	8 (40%)
Sintomas respiratórios em algum momento do acompanhamento	18 (90%)
Primoinfecção por <i>S. aureus</i>	20 (100%)
Primoinfecção por <i>P. aeruginosa</i>	9 (45%)

Em relação ao estudo molecular das mutações, oito crianças (40%) eram homozigotas para a mutação delta F508, oito (40%) eram heterozigotas e em quatro (20%) a mutação não foi encontrada. Nenhuma associação foi demonstrada entre valores de sódio sérico ao diagnóstico e homozigose da mutação delta F508 ($p=0,30$).

Todas as crianças do estudo evoluíram com insuficiência pancreática, fazendo uso de terapia de reposição enzimática (TRE) com média de idade de início de 68 ± 42 dias e todos apresentaram resposta satisfatória a esta terapêutica. Todos os pacientes (100%) tiveram, em algum momento, cultura positiva para *Staphilococcus aureus* sensível à oxacilina e nove (45%) apresentaram primoinfecção para *Pseudomonas aeruginosa*. Os aspectos clínicos estão apresentados na TAB. 4.

TABELA 4

Descrição do tempo de amamentação, idade de introdução de alimentos não lácteos e idade da primoinfecção por *S aureus* ou *P aeruginosa*

Aspecto clínico	Média	DP
Tempo de aleitamento materno exclusivo (meses)	2,7	1,96
Idade de introdução de alimentos não lácteos (meses)	5,0	1,1
Idade da primoinfecção (dias de vida) por <i>S. aureus</i> ou <i>P. aeruginosa</i>	113	91
Idade da primoinfecção (dias de vida) por <i>P. aeruginosa</i>	239	137

DP = desvio-padrão.

2.3.2 Ocorrência de hiponatremia nos pacientes estudados

A prevalência de hiponatremia durante o período total de acompanhamento neste estudo foi de 95% (19 pacientes), sendo que, ao diagnóstico, esses pacientes já se apresentavam com hiponatremia. Durante o período de estudo, realizou-se um total de 94 dosagens de sódio sérico em consultas ambulatoriais

eletivas, cuja mediana foi de 133 (variando de 109 a 145 mEq/L). Foram inferiores a 135 mEq/L 59 (62,7%) dosagens. O valor médio da dosagem de sódio sérico, à primeira consulta, foi de 128,2 mEq/L \pm 6,1 (variando de 109 a 137 mEq/L). Entre os 19 pacientes que apresentaram déficit de sódio, o número médio de episódios de hiponatremia por paciente foi de 3,1 \pm 1,7 durante o período estudado (variando de uma a sete ocorrências por criança). Não foram observadas diferenças entre os gêneros em relação à prevalência ($p=0,55$) e frequência de hiponatremia ($p=0,35$), sendo a média da temperatura climática no dia da coleta dessa amostra de 21,3°C (DP \pm 4,47°C) e a média da umidade relativa do ar de 77,9% (DP \pm 11,6%). Nenhuma correlação foi demonstrada entre valor de cloreto no suor e de sódio sérico ao diagnóstico ($n=20$; $r=-0,19$; $p=0,41$). O GRÁF. 1 ilustra esta análise.

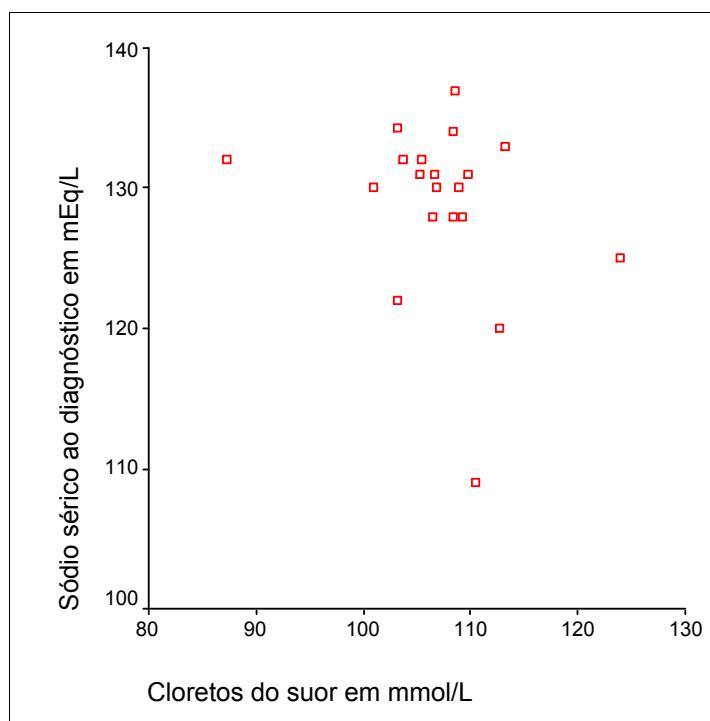


Gráfico 1 – Dispersão dos valores de sódio sérico ao diagnóstico em relação aos valores de cloreto no teste do suor.

2.3.3 Sódio sérico e temperatura ambiental

Nos dias em que foram registrados os episódios de hiponatremia, a média da temperatura ambiental foi de $22,4 \pm 4,0^{\circ}\text{C}$ (variando de 11 a 31°C) e nos dias de dosagens de sódio acima de 135 mEq/L foi de $21,0 \pm 3,6^{\circ}\text{C}$ (variando de 15 a 29°C). Nenhuma diferença com significância estatística foi encontrada na comparação entre estas médias ($p=0,099$).

Classificaram-se as dosagens de sódio em duas categorias, a saber, em hiponatremia e sódio sérico normal. Os dois grupos resultantes dessa classificação foram comparados quanto à temperatura ambiental do dia da coleta do exame (classificadas em alta ou amena). Novamente, nenhuma diferença foi encontrada no número de casos de hiponatremia entre as duas situações climáticas ($p= 0,08$) - (TAB. 5).

TABELA 5

Número de episódios de hiponatremia e temperatura ambiental correspondente, considerando-se todas as dosagens de sódio

	Alta temperatura	Temperatura amena
	N (%)	N (%)
Sódio normal	16 (17,1%)	19 (20,2%)
Sódio <135	37 (39,3%)	22 (23,4%)
Total	53 (56,4%)	41 (43,6%)

2.3.4 Sódio sérico e dieta

Testou-se se a mediana dos valores de sódio, ao diagnóstico, dos pacientes em uso de leite materno ($n=16$) diferia da mediana daqueles em uso de aleitamento artificial (fórmula e leite de vaca, $n=04$). Encontraram-se, respectivamente, 130 e 132 mEq/L; e nenhuma diferença com significado estatístico foi demonstrada entre os grupos ($p=0,55$)

As dosagens de sódio foram classificadas em relação à data da sua realização, se antes ou após a introdução de alimentos não lácteos na dieta. (TAB. 5). Compararam-se a mediana das dosagens de sódio e a frequência de hiponatremia nesses períodos. Constataram-se medianas de 131 e 135 mEq/L e frequências de hiponatremias de 100 e 50%, respectivamente. As diferenças encontradas apresentaram significado estatístico ($p=0,000$ e $0,018$). A distribuição das dosagens de sódio e suas classificações em normal (acima de 135 mEq/L), hiponatremia inferior a 135 mEq/L e hiponatremia grave (menor ou igual a 120 mEq/L) e o momento da dosagem, se antes ou depois da introdução de novos alimentos, estão demonstradas no GRÁF. 3.

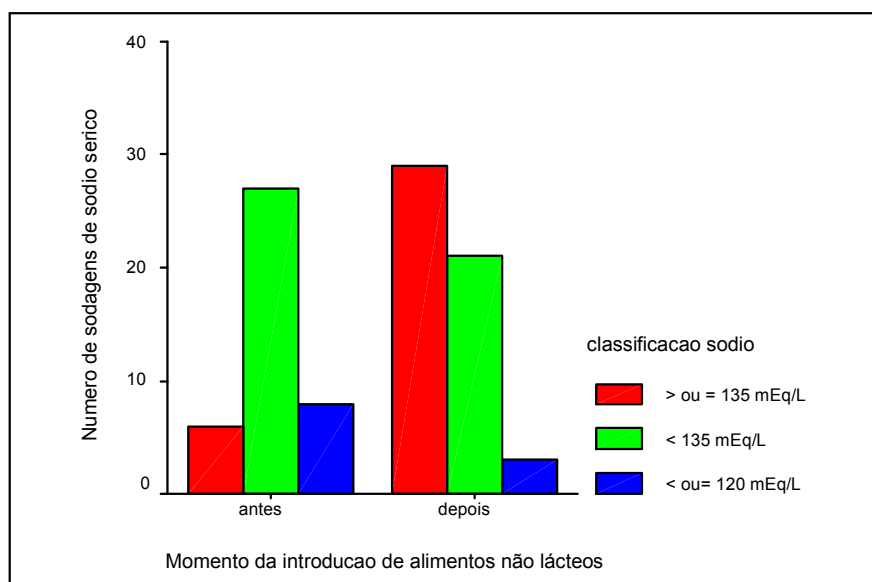


Gráfico 3 – Distribuição do numero de dosagens de sódio sérico, classificação se hiponatremia ou não, considerando-se o período de introdução alimentos não lácteos.

2.3.5 Sódio sérico e infecção

Avaliou-se se as medianas das dosagens de sódio sérico antes (mediana= 131 mEq/L , variação 109 a 132,5) e após (mediana= 135 mEq/L, variação 124,5 a 138) a ocorrência de primoinfecção *P. Aeruginosa* eram diferentes. A análise

evidenciou diferença estatística significativa ($p=0,001$). As dosagens de sódio sérico realizadas nos pacientes que apresentaram primoinfecção por *S. aureus* foram novamente analisadas quanto aos mesmos aspectos (antes e após esta primoinfecção). As medianas foram, respectivamente, 131 mEq/L (variando de 109 a 137) e 135 mEq/L (variando de 124,5 a 140,5). As freqüências de hiponatremias foram 91,6 e 50% para os dois momentos. As diferenças entre as medianas e as freqüências apresentaram diferenças estatísticas ($p=0,000$ e $p=0,000$, respectivamente).

2.3.6 Sódio sérico, temperatura ambiental, dieta e infecção

Antes da ocorrência de primoinfecção por *S aureus* ou *P aeruginosa*, foram realizadas 31 dosagens de sódio. As médias de temperaturas ambientais na ocasião dessas dosagens, antes e após a ocorrência de primoinfecção por *S aureus* ou *P aeruginosa*, foram $21,5 \pm 4,1^{\circ}\text{C}$ e $22,1 \pm 3,4^{\circ}\text{C}$, respectivamente ($p=0,47$). As freqüências de temperaturas ambientais elevadas antes e após a ocorrência de primoinfecção por *S aureus* ou *P aeruginosa* foram 18,1 e 38,3% ($p= 0,502$).

Foram realizadas, antes da ocorrência de primoinfecção por *P aeruginosa*, 25 dosagens de sódio, considerando-se somente os nove pacientes que evoluíram com infecção por essa bactéria. As médias de temperaturas ambientais na ocasião dessas dosagens, antes e após a ocorrência de primoinfecção por *P aeruginosa*, foram $22,7 \pm 3,6^{\circ}\text{C}$ e $23,1 \pm 4,5^{\circ}\text{C}$, respectivamente ($p=0,78$). As freqüências de temperaturas ambientais elevadas antes e após a ocorrência de primoinfecção por *P aeruginosa* foram 46,3 e 24,4% ($p=0,28$).

Um total de 14 (70%) pacientes apresentou infecção por *S aureus* ou *P aeruginosa* antes da introdução de alimentos não lácteos e seis (30%) após essa introdução. A diferença encontrada entre a época da primoinfecção e a introdução de alimentos não lácteos teve significância estatística ($p=0,03$).

A infecção por *P aeruginosa* ocorreu após a introdução dos alimentos não lácteos em todos os nove pacientes que evoluíram com essa bactéria em cultura de escarro.

2.4 Discussão

A hiponatremia foi primeiramente documentada como manifestação clínica de pacientes com fibrose cística em 1951, por Kessler e Andersen (1951)¹². Daquela data em diante alguns poucos registros passaram a ser encontrados na literatura. Após a década de 90, o distúrbio passou a ser visto com mais freqüência na evolução de lactentes com fibrose cística. A literatura demonstra que o aumento da incidência de hiponatremia em lactentes com FC pode estar relacionado com a diminuição da idade ao diagnóstico, propiciada principalmente pela triagem neonatal da doença¹³, concomitantemente à redução na oferta de sódio aos lactentes jovens, referente às diminuições consecutivas nas concentrações desse íon nas fórmulas lácteas^{2,4,14-16} e ao aumento da taxa de cobertura do aleitamento materno¹⁷, o qual apresenta baixo conteúdo de sódio. A população deste estudo apresentou hiponatremia precocemente (aos 45 dias de vida) e ao diagnóstico da doença a freqüência de aleitamento materno foi de 80%, sendo que 95% desses lactentes amamentados já exibiam hiponatremia nessa ocasião.

Esta pesquisa tem a singularidade de ser a primeira a descrever a hiponatremia em lactentes diagnosticados para FC pela triagem neonatal em um país de clima tropical. Os casos relatados até o momento são procedentes de regiões de clima seco nos períodos de alta temperatura^{2,4,12,15,18-21}. Recentemente, Kose *et al.* (2008)²² descreveram “uma epidemia de hiponatremia em crianças com fibrose cística” durante um calor intenso com temperatura ambiental média de 22,9 a 27,2°C.

A prevalência de hiponatremia no estudo atual foi muito elevada, 95%. As prevalências do distúrbio do sódio encontradas na literatura são bem inferiores à da presente investigação (95%), sendo 75% em pacientes do Chipre²³ e 16,2% em fibrocísticos na Espanha⁴, todos de ocorrência em lactentes com idade inferior a 12 meses de vida. É importante ressaltar que estava prescrito sal oral na dose de 1 a 2 g ao dia para todos os pacientes. Porém, o sucesso na administração de doses diárias tão elevadas nem sempre é alcançado. O único paciente que não apresentou hiponatremia pode ter sido protegido por perdas menores no suor ou por boa adesão à prescrição de sal.

A média da umidade relativa do ar durante o período de acompanhamento desta casuística foi elevada, correspondendo a $72,6 \pm 14,8\%$, típico da tropicalidade do clima do Brasil. A média de todas as temperaturas ambientais registradas durante todas as 94 dosagens de sódio sérico foi de $21,8 \pm 3,9^\circ\text{C}$ (variando de 11 a 31°C). A média de temperatura ambiental nos dias em que foram registradas as ocorrências de hiponatremia foi de $22,4 \pm 4,0^\circ\text{C}$ (variando de 11 a 31°C) e nos dias de dosagens normais de sódio foi de $21,0 \pm 3,6^\circ\text{C}$ (variando de 15 a 29°C). Assim, a população deste estudo esteve exposta prolongadamente, ao contrário dos relatos de casos publicados até o momento, a um clima úmido e com temperatura ambiental alta. As análises de associação e correlação entre sódio sérico e temperatura ambiental não demonstraram significância estatística, porém a hiponatremia atingiu 19 dos 20 pacientes deste trabalho, com frequência de 3,1 episódios por paciente. A ausência de associação entre temperatura ambiental alta e hiponatremia nessa situação de alta prevalência do distúrbio provavelmente reflete apenas o fato de que neste estado brasileiro a temperatura ambiental é elevada durante todo o ano, com breves períodos de quedas de temperaturas, os quais não se prolongam o suficiente para que os pacientes acometidos alcancem novo equilíbrio eletrolítico.

Ao se considerar a mutação em lactentes fibrocísticos que evoluíram com hiponatremia, a literatura tem demonstrado que existem mutações pontuais específicas da doença, que seriam responsáveis pela manifestação de distúrbios hidroeletrólitos, como T3381, S1455X, D579G^{20,24,25}. Contudo, a presença de dois alelos delta F508 é considerada um fator determinante para o desenvolvimento de desidratação hiponatrêmica²³. A frequência de homozigotos para delta F508, registrada até o momento em pacientes fibrocísticos que apresentaram distúrbios do sódio, é muito variável: 22,4%³, 38%²⁶ e 64,7%²⁷. Nos pacientes deste presente estudo, somente foi investigada essa mutação e a frequência de homozigotos foi de 40%. Fustik *et al.* (2002)²⁷ também não encontraram associação com significância estatística entre os altos valores de cloretos no suor e os episódios de hiponatremia crônica nos lactentes com FC. No entanto, não é possível desconsiderar a possibilidade de outras mutações estarem associadas à hiponatremia nesses pacientes.

Quando comparou-se a prevalência de hiponatremia no momento do diagnóstico entre pacientes em uso de leite materno e em uso de aleitamento

artificial, nenhuma diferença foi observada. Todavia, o número de pacientes em aleitamento artificial foi muito pequeno. Por outro lado, a introdução de alimentos não lácteos na dieta foi acompanhada por aumento na mediana de sódio sérico e por diminuição nas frequências de hiponatremias. Este achado provavelmente reflete o efeito protetor da dieta de sal e, ainda, um provável declínio da ocorrência da hiponatremia com a idade.

Procurou-se também estudar a associação entre infecções respiratórias e os níveis séricos de sódio. Demonstrou-se que existe associação entre tais infecções, por *S aureus* ou *P aeruginosa*, e a ocorrência de hiponatremia. Anteriormente, Yalçin *et al.* (2005)³ e Sweetser *et al.* (2005)⁵ já haviam destacado que crianças maiores e na idade adulta com FC apresentavam hiponatremia durante as exacerbações respiratórias. Várias hipóteses foram formuladas para explicar esses achados. Os picos febris que ocorrem na exacerbação infecciosa respiratória podem levar ao aumento das perdas de eletrólitos no suor. Nessas situações, também se verifica menos ingestão de sódio devido à perda de apetite.

A alcalose metabólica diminui as concentrações de cálcio ionizado, provocando espasmos musculares, tetania e até convulsões. Ocorre ainda hipoventilação por diminuição do *drive* respiratório, o qual predispõe a atelectasias e precipita falência ventilatória grave³. É possível que a associação entre hiponatremia e infecção ocorra em ambos os sentidos. Até o momento, este é o primeiro estudo que demonstrou essa associação em lactentes. Neste trabalho, 70% dos pacientes apresentaram infecção por *S aureus* antes da introdução de alimentos não lácteos na dieta. Porém, a infecção por *P aeruginosa* ocorreu nos pacientes que se infectaram por essa bactéria sempre após a introdução desses alimentos. Assim, formula-se a hipótese de que a hiponatremia, ao se acompanhar por secreções mais espessas, propicia a infecção das partes inferiores do trato respiratório por *S aureus*, bactéria que frequentemente é a primeira a colonizar o trato respiratório desses pacientes. Posteriormente, esses pacientes contraíram infecção por *P aeruginosa*, dentro da cronologia habitual das infecções.

Em todos os momentos estudados, antes e após a introdução de alimentos lácteos, antes e após a aquisição de infecção respiratória, a temperatura ambiental não se associou às medianas de sódio sérico e às frequências de hiponatremias. No entanto, a idade mais jovem também pode ser um importante

fator associado à hiponatremia. Apesar das crianças desta pesquisa apresentarem maior frequência de episódios de hiponatremia durante o aleitamento materno e/ou uso de fórmulas alimentares ($p=0,001$), não se justifica contra-indicar a amamentação nessas crianças.

Além de aumentar o vínculo mãe-filho, o leite materno confere proteção contra doenças diarréicas e infecciosas^{10,17}. Em nosso serviço, mantém-se e estimula-se essa prática, em concordância com as diretrizes internacionais em fibrose cística⁷, que recomendam o aleitamento materno exclusivo durante os primeiros seis meses de vida. Durante o uso do leite materno e de fórmulas lácteas, deve-se prescrever reposição oral de sal diariamente. Essa suplementação de sal é necessária nos dois primeiros anos de vida na maioria dos casos, porém pacientes mais velhos também podem necessitar da prescrição^{22,26}.

Outro aspecto importante que deve ser salientado, mas que não foi objeto da presente investigação, é o impacto da doença diarréica sobre essa manifestação da fibrose cística. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, as crianças com menos de cinco anos de idade têm mediana de 3,2 episódios de diarreia aguda por ano²⁸. No Brasil, a mortalidade proporcional por doença diarréica aguda é de cerca 4,59 crianças para cada 1.000 menores de cinco anos de idade²⁹. Assim como encontrado nesta casuística, alguns autores referiram a recorrência de hiponatremia em crianças que já faziam uso da reposição oral de sal^{3,22}. Isso pode ser explicado pela maior suscetibilidade dessas crianças aos fatores ambientais adversos, como diarreia aguda, vômitos e exacerbações pulmonares. O tratamento dos pacientes com FC durante os quadros de hiponatremia aguda sintomática grave segue as mesmas orientações de qualquer outro paciente com o mesmo quadro. Nos casos crônicos e para profilaxia da hiponatremia^{4,7,22,26}, recomenda-se o uso de sódio oral, na forma de sal de cozinha, geralmente em doses próximas de 4 mEq/kg/dia, chegando a 8 mEq/kg/dia. No entanto, os pacientes desta casuística receberam prescrições de sódio oral superiores à dose de 10 mEq/Kg/dia e apresentaram recorrência da hiponatremia.

2.5 Conclusão

Esta população em estudo exibiu alta prevalência de hiponatremia. Fato este que apresentou correlação estatística com o período de uso de dieta láctea exclusiva, além dos quadros de infecção pulmonar.

A temperatura ambiental de regiões tropicais expõe todos os pacientes com fibrose cística ao risco de hiponatremia, pois os pacientes são expostos por longos períodos a temperaturas ambientais mais elevadas, o que provavelmente favorece maiores perdas de sal e água.

A introdução de alimentos não lácteos na dieta desses pacientes exerce efeito de proteção contra os episódios de hiponatremia. É provável que os períodos de hiponatremia representem risco para a aquisição de infecção por *S aureus*, pois a primoinfecção por esta cepa de bactéria ocorreu durante os episódios de hiponatremia.

Referências

1. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. **Lancet**. 2003 Feb 22; 361(9358):681-9.
2. Beckerman RC. Metabolic alkalosis in infants with cystic fibrosis. **Pediatrics**. 1979 Sep; 64(3):389.
3. Yalçın E, Kiper N, Doğru D, Özçelik U, Aslan AT. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. **Ann Trop Paediatr**. 2005 Jun; 25(2):119-24.
4. Sojo A, Rodriguez-Soriano J, Vitoria JC, Vazquez C, Ariceta G, Villate A. Chloride deficiency as a presentation or complication of cystic fibrosis. **Eur J Pediatr**. 1994 Nov; 153(11):825-8.
5. Sweetser LJ, Douglas JA, Riha RL, Bell SC. Clinical presentation of metabolic alkalosis in an adult patient with cystic fibrosis. **Respirology**. 2005 Mar; 10(2):254-6.
6. Montain SJ, Sawka MN, Wenger CB. Hyponatremia associated with exercise: risk factors and pathogenesis. **Exerc Sport Sci Rev**. 2001 Jul; 29(3):113-7. Review.

7. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2002 Sep; 35(3):246-59. Review.
8. Gibson Le, Cooke Re. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. **Pediatrics.** 1959 Mar; 23(3):545-9.
9. Van De Kamer Jh. Quantitative determination of the saturated and unsaturated higher fatty acids in fecal fat. **Scand J Clin Lab Invest.** 1953; 5(1):30-6.
10. Opas. Organizacion Panamericana de la Salud, Organizacion Mundial de la Salud. **Indicadores para evaluar las practicas de lactancia materna.** Ginebra: 1991 OMS/CED/SER/91.14.
11. INMET. Instituto Nacional de Meteorologia. <http://www.inmet.gov.br/>. Acessado em março de 2008.
12. Kessler WR, Andersen DH. Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions. **Pediatrics.** 1951 Nov; 8(5):648-56.
13. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. **Arch Dis Child.** 2008 Jan; 93(1):7-10.
14. Laughlin JJ, Brady MS, Eigen H. Changing feeding trends as a cause of electrolyte depletion in infants with cystic fibrosis. **Pediatrics.** 1981 Aug; 68(2):203-7.
15. Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. **Arch Dis Child.** 1990 Jul; 65(7):786-7.
16. Greig F, Schoeneman MJ, Kandall SR, Bonforte RJ. Neonatal hyponatremic dehydration as an initial presentation of cystic fibrosis. **Clin Pediatr (Phila).** 1993 Sep; 32(9):548-51.
17. Parker EM, O'Sullivan BP, Shea JC, Regan MM, Freedman SD. Survey of breast-feeding practices and outcomes in the cystic fibrosis population. **Pediatr Pulmonol.** 2004 Apr; 37(4):362-7.
18. 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 Nov; 12(5):549-63.
19. Rendle-Short, j. Fibrocystic disease of the pancreas presenting with acute salt depletion. **Archives of disease in childhood,** 1955. Aug. 28-30.
20. Epaud R, Girodon E, Corvol H, Niel F, Guignonis V, Clement A *et al.* Mild cystic fibrosis revealed by persistent hyponatremia during the French 2003 heat wave, associated with the S1455X C-terminus CFTR mutation. **Clin Genet.** 2005 Dec; 68(6):552-3.

21. Oztürk Y, Soyulu OB, Arslan N. Prevalence and clinical features of cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. **Ann Trop Paediatr**. 2006 Jun; 26(2):155.
22. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, Cobanoglu N, Yalcin E, Dogru D *et al*. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. **Eur J Pediatr**. 2008 Jan; 167(1):115-6.
23. Yiallourous PK, Neocleous V, Zeniou M, Adamidou T, Costi C, Christophi C *et al*. Cystic fibrosis mutational spectrum and genotypic/phenotypic features in Greek-Cypriots, with emphasis on dehydration as presenting symptom. **Clin Genet**. 2007 Mar; 71(3):290-2.
24. Leoni GB, Pitzalis S, Podda R, Zanda M, Silvetti M, Caocci L *et al*. A specific cystic fibrosis mutation (T3381) associated with the phenotype of isolated hypotonic dehydration. **J Pediatr**. 1995 Aug; 127(2):281-3.
25. Salvatore D, Tomaiuolo R, Abate R, Vanacore B, Manieri S, Mirauda MP *et al*. Cystic fibrosis presenting as metabolic alkalosis in a boy with the rare D579G mutation. **J Cyst Fibros**. 2004 Jun; 3(2):135-6.
26. Ozçelik U, Göçmen A, Kiper N, Coşkun T, Yilmaz E, Ozgüç M. Sodium chloride deficiency in cystic fibrosis patients. **Eur J Pediatr**. 1994 Nov; 153(11):829-31.
27. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hyoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. **Pediatr Int**. 2002 Jun; 44(3):289-92.
28. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. **MMWR Recomm Rep**. 2003 Nov 21; 52(RR-16):1-16.
29. Brasil. **Mortalidade proporcional por doença diarréica aguda em menores de cinco anos de idade**. Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). 2004. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2006/c06.def> acesso em 12 dezembro de 2007.

APÊNDICE A

TABELA 6

Distribuição dos pacientes em relação ao período de introdução de alimentos não lácteos à dieta do lactente e respectivas médias das dosagens de sódio, frequências de episódios de hiponatremia e momento de infecção bacteriana

	Introdução de alimentos não lácteos	Média das dosagens de sódio sérico (mEq/L)	Frequência de hiponatremia (%)	Colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Colonização por <i>Staphylococcus aureus</i>
Paciente 1	Antes	132,0	100	Não	Não
	Após	139,0	0	Não	Sim
Paciente 2	Antes	122,5	100	Não	Não
	Após	134,5	50	Não	Sim
Paciente 3	Antes	131,0	100	Não	Não
	Após	133,5	100	Sim	Sim
Paciente 4	Antes	131,0	100	Não	Não
	Após	127,6	66	Não	Sim
Paciente 5	Antes	133,0	100	Não	Não
	Após	136,7	00	Não	Sim
Paciente 6	Antes	109,0	100	Não	Sim
	Após	137,0	33	1,00	Sim
Paciente 7	Antes	134,0	100	Não	Não
	Após	136,0	00	Não	Sim
Paciente 8	Antes	137,0	00	Não	Não
	Após	140,5	00	Não	Sim
Paciente 9	Antes	130,0	100	Não	Não
	Após	134,8	40	Não	Sim
Paciente 10	Antes	129,0	100	Não	Sim
	Após	134,5	50	Não	Sim
Paciente 11	Antes	129,0	100	Não	Não
	Após	140,5	00	Não	Sim
Paciente 12	Antes	123,2	100	Não	Não
	Após	131,7	75	Não	Sim
Paciente 13	Antes	132,5	100	Não	Não
	Após	135,0	50	Sim	Sim
Paciente 14	Antes	123,0	100	Não	Sim
	Após	124,5	50	Sim	Sim
Paciente 15	Antes	131,0	50	Não	Sim
	Após	134,3	33	Sim	Sim
Paciente 16	Antes	125,8	100	Não	Não
	Após	137,5	00	Sim	Sim
Paciente 17	Antes	123,0	100	Sim	Sim
	Após	133,0	66	Sim	Sim
Paciente 18	Antes	131,0	100	Não	Sim
	Após	137,0	00	Sim	Sim
Paciente 19	Antes	*	*	Não	Não
	Após	127,8	100	Sim	Sim
Paciente 20	Antes	136,2	25	Não	Não
	Após	134,3	66	Não	Sim

*paciente teve sua primeira dosagem de sódio somente após a introdução de outros alimentos.

ANEXO A

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)