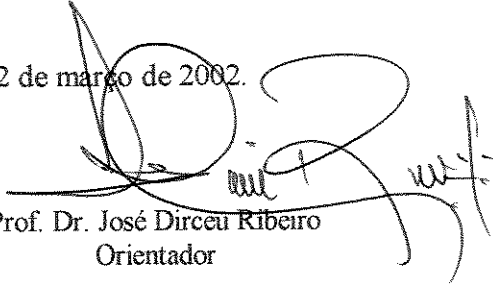


ALFONSO EDUARDO ALVAREZ

**ANÁLISE CLÍNICA E LABORATORIAL DE 104 PACIENTES, COM
FIBROSE CÍSTICA, DO AMBULATÓRIO DE PEDIATRIA DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, NA ÚLTIMA DÉCADA
DO SÉCULO XX, E SUA ASSOCIAÇÃO COM O GENÓTIPO
E A GRAVIDADE DA DOENÇA**

Este exemplar corresponde a versão final do exemplar da Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria.

Campinas, 22 de março de 2002.


Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro
Orientador

CAMPINAS

2002

UNICAMP

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

ALFONSO EDUARDO ALVAREZ

***ANÁLISE CLÍNICA E LABORATORIAL DE 104 PACIENTES, COM
FIBROSE CÍSTICA, DO AMBULATÓRIO DE PEDIATRIA DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, NA ÚLTIMA DÉCADA
DO SÉCULO XX, E SUA ASSOCIAÇÃO COM O GENÓTIPO
E A GRAVIDADE DA DOENÇA***

*Dissertação apresentada ao curso de Pós Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de
Pediatria.*

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ DIRCEU RIBEIRO

CAMPINAS

2002

UNIDADE BR
Nº CHAMADA T/UNICAMP
AL 86 a
V _____ EX _____
TOMBO BC/ 51498
PROC 16.837100
C _____ DY _____
PREÇO R\$ 11,00
DATA 13/11/02
Nº CPD _____

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM00176437-1

310 267026

Al 86 *1a* Alvarez, Alfonso Eduardo
Análise clínica e laboratorial de 104 pacientes, com fibrose cística, do ambulatório de pediatria da Unicamp, na última década do século XX, e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença / Alfonso Eduardo Alvarez . Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : José Dirceu Ribeiro
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Pediatria. 2. Genética. 3. Pneumopatias. 4. Insuficiência Respiratória. I. José Dirceu Ribeiro. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de MESTRADO

Orientador:

Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

Membros:

1. Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

2. Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo

3. Prof. Dr. Antonio Fernando Ribeiro

4. Prof. Dr. Fernando Antonio de Abreu e Silva

Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 2002

0254509

DEDICATÓRIA

*À Vanessa, minha esposa, por todo seu carinho,
e por acreditar e me incentivar constantemente
na realização de meus sonhos...*

*Aos meus pais, Jorge e Betty, por seu amor, seu
exemplo e pelos valores que sempre me
transmitiram...*

Ao Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro, meu amigo e orientador, exemplo de capacidade, competência e dedicação, e que mantendo sempre humildade e carisma, desperta a admiração e o respeito de todos. Além de sua excelente orientação, tive a felicidade de contar com sua amizade e seus conselhos, e de ser constantemente contagiado com seu habitual entusiasmo. Todo o meu respeito, amizade e gratidão...

À Profª. Agnes Antonietta Giannini Guglielmi (*in memoriam*), que tanto se dedicou ao ambulatório de Fibrose Cística, por ter orientado meu primeiro trabalho científico.

Ao Prof. Dr. Antônio Fernando Ribeiro, pelos suas inestimáveis sugestões e pelo carinho e esforço que sempre dedicou para melhorar cada vez mais o atendimento aos pacientes fibrocísticos.

À Profª. Dra. Carmen Bertuzzo, pela contribuição com as análises genéticas do estudo e pelos valiosos comentários.

Ao Prof. Dr. Gabriel Hessel, pela colaboração no ambulatório de Fibrose Cística.

Ao Prof. Dr. Howard Eigen, pela oportunidade de realizar um estágio de 4 meses sob sua supervisão no James Whitcomb Riley Hospital for Children, na Universidade de Indiana.

Aos residentes de Pneumologia Pediátrica, pelo apoio e incentivo que sempre me dedicaram.

À Simone Cristina Ferreira, secretária da subcomissão de pós-graduação em pediatria, pela sua enorme competência e prontidão sempre que precisei de sua ajuda.

Às estatísticas Cleide Moreira Silva e Andréa Ferreira Semolin, pelo auxílio na análise estatística dos dados e pelo profissionalismo.

Ao Grupo de Assistência à Fibrose Cística, pela disponibilidade.

À equipe de Enfermagem e às recepcionistas do ambulatório de Fibrose Cística, pela dedicação ao funcionamento do ambulatório.

Aos funcionários do SAME e da Biblioteca, pela colaboração.

À Diretoria de Apoio Didático, Científico e Computacional, pelo auxílio na área de áudio-visual.

Por último, e como homenagem, gostaria de agradecer aos pacientes e seus pais, pela colaboração neste estudo e pela coragem e alegria em enfrentar a vida, servindo-me de exemplo de como colocar os diversos aspectos da vida em uma perspectiva correta.

	PÁG.
RESUMO.....	xxxv
1. INTRODUÇÃO.....	39
1.1. Histórico.....	41
1.2. Epidemiologia.....	43
1.2.1. Razão entre sexos.....	44
1.3. Genética.....	44
1.4. Patogênese.....	46
1.4.1. Transporte de íons.....	46
1.4.2. CFTR.....	48
1.5. Diagnóstico.....	50
1.5.1. Critérios para o diagnóstico de Fibrose Cística.....	50
1.5.2. Teste do suor.....	52
1.5.3. Análise das mutações da Fibrose Cística.....	54
1.5.4. Medida da diferença de potencial do epitélio nasal.....	56
1.5.5. Testes de triagem neonatal.....	56
1.5.6. Diagnóstico pré-natal.....	57
1.6. Manifestações clínicas.....	57
1.6.1. Sistema respiratório.....	58
1.6.2. Sistema digestivo.....	60
1.6.3. Sistema reprodutor.....	62

1.6.4. Sistema osteoarticular.....	62
1.6.5. Glândulas sudoríparas.....	62
1.7. Infecção.....	63
1.7.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	63
1.7.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64
1.7.3. <i>Burkholderia cepacia</i>	68
1.7.4. Outras bactérias.....	69
1.7.5. Outros agentes.....	69
1.8. Tratamento.....	69
1.8.1. Profilaxia e tratamento da doença pulmonar.....	71
1.8.2. Tratamento da insuficiência pancreática.....	76
1.8.3. Tratamento da deficiência nutricional.....	77
1.9. Complicações.....	79
1.9.1. Polipose nasal.....	79
1.9.2. Bronquectasia.....	79
1.9.3. Atelectsia.....	79
1.9.4. Pneumotórax.....	80
1.9.5. Hemoptise.....	80
1.9.6. <i>Cor pulmonale</i>	80
1.9.7. Aspergilose broncopulmonar alérgica.....	81
1.9.8. Osteoartropatia pulmonar hipertrófica.....	81
1.9.9. Refluxo gastroesofágico.....	81
1.9.10. Pancreatite.....	82

1.9.11. Síndrome da obstrução intestinal distal.....	83
1.9.12. <i>Diabetes mellitus</i>	83
1.10. Prognóstico.....	83
2. JUSTIFICATIVA.....	85
3. OBJETIVOS.....	89
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	93
4.1. Delineamento do estudo.....	95
4.2. Sujeitos.....	95
4.3. Critérios de inclusão.....	95
4.4. Coleta de dados.....	95
4.5. Tamanho da amostra.....	96
4.6. Variáveis.....	96
4.6.1. Características demográficas.....	96
4.6.2. Idades estudadas.....	96
4.6.3. Características clínicas.....	97
4.6.4. Características laboratoriais.....	98
4.6.5. Características radiográficas.....	99
4.6.6. Medidas de função pulmonar.....	99
4.6.7. Características genéticas.....	100
4.6.8. Escore de Shwachman.....	100
4.6.9. Evolução no último ano de acompanhamento.....	100
4.6.10. Tratamento atual.....	100

4.7. Procedimentos.....	101
4.7.1. Dosagem de eletrólitos no suor.....	101
4.7.2. Saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio.....	102
4.7.3. Cultura do escarro.....	103
4.7.4. Balanço de gordura nas fezes.....	103
4.7.5. Radiografia do tórax.....	103
4.7.6. Tomografia computadorizada de tórax.....	103
4.7.7. Ultra-sonografia abdominal.....	104
4.7.8. Espirometria.....	104
4.7.9. Pesquisa de mutações.....	104
4.8. Análise dos dados.....	105
4.9. Aspectos éticos.....	105
5. RESULTADOS.....	107
6. DISCUSSÃO.....	135
6.1. Sexo.....	137
6.2. Raça.....	137
6.3. Manifestações clínicas pulmonares.....	138
6.4. Manifestações clínicas digestivas.....	139
6.5. Íleo meconial.....	139
6.6. <i>Diabetes mellitus</i>	140
6.7. Idade de início dos sintomas.....	140
6.8. Idade no diagnóstico.....	141
6.9. Diferença entre a idade no diagnóstico e a idade de início dos sintomas.....	142

6.10. Idade atual.....	143
6.11. Sobrevida.....	143
6.12. Desnutrição na época do diagnóstico.....	144
6.13. Saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio.....	145
6.14. Dosagem de eletrólitos no suor.....	145
6.15. Colonização bacteriana.....	147
6.16. Espirometria.....	148
6.17. Bronquectasias.....	149
6.18. Hepatomegalia.....	149
6.19. Avaliação genética.....	150
6.20. Escore de Shwachman.....	151
6.21. Relação genótipo-fenótipo.....	152
6.22. Tratamento.....	154
7. CONCLUSÕES.....	157
8. SUMMARY.....	161
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	165
10. ANEXOS.....	193
Anexo I: Ficha de coleta de dados.....	195
Anexo II: Escore de Shwachman.....	199
Anexo III: Parecer do comitê de ética em pesquisa.....	203

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AMP	Adenosina monofosfato
ATP	Adenosina trifosfato
CFTR	Proteína reguladora de conductância transmembrana da Fibrose Cística
CVF	Capacidade Vital Forçada
Δ F508	Deleção da Fenilalanina na posição 508
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
Dornase Alfa	Deoxiribonuclease I recombinante humana
ES	Escore de Shwachman
FC	Fibrose Cística, Fibrocístico(s)
Kg	Quilograma
mEq/L	Miliequivalentes por litro
mmHg	milímetros de mercúrio
NBF	Dobra de nucleotídeos
PaCO ₂	Pressão arterial parcial de gás carbônico
PaO ₂	Pressão arterial parcial de oxigênio
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA _m	Ácido Ribonucleico mensageiro
TCT	Tomografia computadorizada de tórax
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
VEF ₁ / CVF	Índice de Tiffeneau

LISTA DE TABELAS

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1: Incidência de FC em diversos países.....	43
Tabela 2: Mutações mais freqüentes em pacientes FC nos Estados Unidos e no Brasil.....	54
Tabela 3: Manifestações clínicas em pacientes FC, na época do diagnóstico, segundo dados da “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION”.....	58
Tabela 4: Distribuição dos pacientes com FC segundo o sexo.....	109
Tabela 5: Distribuição dos pacientes FC segundo a raça.....	110
Tabela 6: Distribuição dos pacientes com FC segundo as manifestações clínicas.....	111
Tabela 7: Distribuição dos pacientes FC segundo a idade de início dos sintomas.....	111
Tabela 8: Distribuição dos pacientes FC segundo a idade no diagnóstico.....	113
Tabela 9: Distribuição dos pacientes FC segundo a idade atual.....	114
Tabela 10: Distribuição dos pacientes FC segundo o percentil de peso na primeira consulta.....	115
Tabela 11: Distribuição dos pacientes FC segundo o percentil de estatura na primeira consulta.....	116
Tabela 12: Distribuição dos pacientes FC segundo a saturação transcutânea de hemoglobina pelo oxigênio em ar ambiente.....	117
Tabela 13: Distribuição dos pacientes FC segundo a dosagem de cloro no suor.....	118
Tabela 14: Distribuição dos pacientes FC segundo colonização pelas diferentes bactérias.....	119

Tabela 15:	Distribuição dos pacientes FC segundo resultado da espirometria....	120
Tabela 16:	Balanço de gordura nas fezes, bronquectasias e hepatomegalia em pacientes FC.....	121
Tabela 17:	Distribuição dos pacientes FC segundo a avaliação genética.....	121
Tabela 18:	Distribuição dos pacientes FC segundo o escore de Shwachman.....	123
Tabela 19:	Tratamento atual dos pacientes FC.....	124
Tabela 20:	Parâmetros clínicos e laboratoriais que não apresentaram correlação estatisticamente significativa com o escore de Shwachman.....	126
Tabela 21:	Parâmetros clínicos e laboratoriais que apresentaram correlação estatisticamente significativa com o escore de Shwachman.....	127
Tabela 22:	Parâmetros clínicos e laboratoriais que não apresentaram correlação estatisticamente significativa com a presença ou não da mutação $\Delta F508$	129
Tabela 23:	Parâmetros clínicos e laboratoriais que não apresentaram correlação estatisticamente significativa com a presença da mutação $\Delta F508$ na forma homozigota ou heterozigota.....	132
Tabela 24:	Mediana da idade no diagnóstico de FC segundo autores brasileiros.....	141
Tabela 25:	Características clínicas de pacientes FC com fenótipo grave e leve.....	153
Tabela 26:	Classificação das mutações de acordo com a gravidade do fenótipo da FC.....	153

	PÁG.
Figura 1: Estrutura da CFTR e suas relações com a membrana celular.....	48
Figura 2: Distribuição dos pacientes com FC segundo o sexo.....	109
Figura 3: Distribuição dos pacientes FC segundo a raça.....	110
Figura 4: Distribuição dos pacientes FC segundo a idade de início dos sintomas.....	112
Figura 5: Distribuição dos pacientes FC segundo a idade no diagnóstico.....	113
Figura 6: Distribuição dos pacientes FC segundo a idade atual.....	114
Figura 7: Distribuição dos pacientes FC segundo o percentil de peso na primeira consulta.....	115
Figura 8: Distribuição dos pacientes FC segundo o percentil de estatura na primeira consulta.....	116
Figura 9: Distribuição dos pacientes FC segundo a saturação transcutânea de hemoglobina pelo Oxigênio em ar ambiente.....	117
Figura 10: Distribuição dos pacientes FC segundo a dosagem de cloro no suor.....	118
Figura 11: Distribuição dos pacientes FC segundo resultado da espirometria....	120
Figura 12: Distribuição dos pacientes FC segundo a avaliação genética.....	122
Figura 13: Distribuição dos pacientes FC segundo o escore de Shwachman.....	123
Figura 14: Curva de sobrevida após o diagnóstico dos pacientes FC estimada pelo método de Kaplan-Meier.....	125

Figura 15:	Curva de sobrevida após o diagnóstico dos pacientes FC com e sem a presença da mutação $\Delta F508$, estimada pelo método de Kaplan-Meier.....	130
Figura 16:	Curva de sobrevida após o diagnóstico dos pacientes FC homozigotos e heterozigotos para a mutação $\Delta F508$, estimada pelo método de Kaplan-Meier.....	133



RESUMO

A FC é a doença genética letal mais comum na raça caucasóide. Suas características clínicas e laboratoriais tem mudado nas últimas décadas. O objetivo desta tese foi estudar as características clínicas, laboratoriais e radiográficas de pacientes fibrocísticos acompanhados na última década do século XX no Ambulatório de FC do Hospital das Clínicas da Unicamp, e verificar se existe associação com o genótipo e a gravidade da doença medida pelo escore de Shwachman.

Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo e de corte transversal dos pacientes acompanhados no Ambulatório de FC do Hospital de Clínicas da Unicamp, que tiveram atendimento entre Julho de 1990 e Julho de 2000. Os pacientes que estavam em acompanhamento entre Julho de 1999 e Julho de 2000 foram consultados e examinados pelo autor principal, os demais tiveram os dados coletados em seus prontuários.

Foram estudados 104 pacientes, dos quais 18 (17,3%) foram a óbito no período compreendido pelo estudo, 10 do sexo masculino e 8 do feminino, 17 caucasóides e 1 negróide, todos por insuficiência respiratória, sendo a mediana de idade do óbito 7 anos e 8 meses. Os 104 pacientes apresentaram: sexo – masculino - 53,8% (56), feminino - 46,2% (48); raça – caucasóide – 93,3% (97), negróide – 6,7% (7); comprometimento pulmonar - 89,4% (93), comprometimento digestivo – 59,6% (62); íleo meconial – 5,8% (6); *Diabetes mellitus* – 4,8% (5); mediana da idade referida de início dos sintomas de 3 meses, sendo que 81,1% iniciaram os sintomas antes de 1 ano; mediana da idade ao diagnóstico de 2 anos e 4 meses, sendo que 32% tiveram o diagnóstico feito até 1 ano de idade; mediana da idade atual de 9 anos; 69,9% e 56,6% apresentavam peso e estatura abaixo do percentil 10, respectivamente; saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio em 79 pacientes - >95% - 59,5% (47), 91 à 95% - 32,9% (26), <91% - 7,6% (6); dosagem de cloro no suor (mEq/L) - <40 – 1,9% (2), 40 à 60 – 8,7% (9), 60 à 100 – 28,8% (30), >100 – 60,6% (63); colonização em 96 pacientes - *Staphylococcus aureus* – 80,2% (77), *Pseudomonas aeruginosa* – 76,0% (73), *Pseudomonas aeruginosa* mucosa – 53,1% (51), *Burkholderia cepacia* – 5,2% (5); espirometria em 55 pacientes – normal – 27,3% (15), restrição - 18,2% (10), obstrução – 25,4% (14), distúrbio misto – 29,1% (16); bronquectasias na TCT em 45 pacientes - 80,0% (36); alteração no balanço de gordura nas fezes em 78 pacientes – 67,9% (53); avaliação genética em 96 pacientes - $\Delta F508$ homozigoto – 18,75% (18), $\Delta F508$

heterozigoto –62,5% (60), outras mutações - 18,75% (18), escore de Shwachman de 83 pacientes - excelente/bom - 57,8% (48), médio - 26,5% (22), moderado/grave - 15,7% (13); tratamento atual em 83 pacientes - enzimas pancreáticas - 67,5% (56); Dornase alfa - 42,2% (35), oxigênio terapia domiciliar - 6,0% (5), Bepap - 1,2% (1), sobrevida mediana atual após o diagnóstico - 18 anos e 4 meses. Quando comparados os pacientes que apresentavam ou não a mutação $\Delta F508$, o único parâmetro que apresentou correlação estatisticamente significativa foi o balanço de gordura nas fezes que apresentou-se alterado com mais frequência nos pacientes com a presença da mutação $\Delta F508$ ($p=0,05$). Quando comparados os pacientes que apresentavam 1 ou 2 mutações $\Delta F508$, nenhum parâmetro apresentou diferença estatisticamente significativa.

Concluimos que as características clínicas e laboratoriais dos 104 pacientes FC estudados foram semelhantes às descritas na população fibrocística brasileira e de outros países, com exceção de: Insuficiência pancreática (menos frequente), antecedente de íleo meconial (menos frequente), mediana da idade do óbito e sobrevida após o diagnóstico (menores quando comparados aos dados dos Estados Unidos e Canadá), desnutrição na época do diagnóstico (mais frequente), porcentagem de pacientes FC com dosagem de cloro no suor normal (mais frequente), incidência da mutação $\Delta F508$ (menor quando comparada aos dados dos Estados Unidos e Europa). Em pacientes que apresentam clínica sugestiva de FC a dosagem de cloro no suor menor que 60 mEq/L não exclui esse diagnóstico, devendo ser realizado o estudo genético para tentar definir o diagnóstico. Os pacientes que apresentam pelo menos uma mutação $\Delta F508$ apresentam maior incidência de alteração no balanço de gordura nas fezes quando comparados à pacientes que não apresentam essa mutação. Em relação às demais características clínicas e laboratoriais não ocorrem diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos. Os pacientes homozigotos e heterozigotos não apresentam diferenças clínicas ou laboratoriais estatisticamente significativas em relação à nenhum parâmetro. O escore de Shwachman apresentou correlação com parâmetros que individualmente se relacionam com a gravidade do quadro clínico, desta forma demonstrou ser um bom método para a avaliação da gravidade geral da doença.



1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) ou Mucoviscidose é a exócrinopatia, hereditária, mais comum na raça caucasóide. Tem como característica um defeito no transporte de eletrólitos através de membranas celulares epiteliais do organismo, resultando em secreções mucosas muito espessas e viscosas, que causam obstrução no nível de ductos e canalículos glandulares, com tríade clínica caracterizada por (MACLUSKY & LEVISON, 1990; HODSON & GEDDES, 1995):

- ✓ Doença pulmonar obstrutiva supurativa crônica, de evolução progressiva para *cor pulmonale*;
- ✓ Insuficiência pancreática com má digestão e má absorção, e conseqüente desnutrição secundária;
- ✓ Níveis anormalmente elevados de eletrólitos no suor.

1.1. HISTÓRICO

Os conhecimentos de fisiopatologia e epidemiologia da FC foram progressivamente conhecidos no século XX.

LANDSTEINER, em 1905, realizou uma descrição anatomopatológica de recém-nascidos falecidos no quinto dia de vida por íleo meconial, provavelmente, a primeira descrição anatomopatológica da FC.

FANCONI *et al.*, em 1936, descreveram o caso de uma criança com síndrome celíaca com alterações pancreáticas e que apresentava sintomas pulmonares e intestinais, e cuja necrópsia revelou bronquectasias e fibrose cística do pâncreas.

Em 1938, ANDERSEN ressaltou o caráter familiar e a patogenia da afecção, formulou hipótese da etiologia da doença e propôs uma padronização de seu tratamento, tornando a doença conhecida nos países de língua inglesa. Esta publicação é considerada um marco no estudo da FC.

FARBER, em 1944, propôs a hipótese de que o muco espesso era consequência de estímulo excessivo parassimpático e que a secreção anômala assim produzida era responsável pelas lesões pulmonares e pancreáticas, designando pela primeira vez o termo ‘mucoviscidose’.

Em 1951, o verão em Nova Iorque foi muito intenso e SANT’AGNESE *et al.* (1953) observaram que um número significativo de pacientes com FC foram internados com prostração térmica e atribuíram este fato à perda excessiva de sal no suor. Após esta observação, despertou-se o interesse pelo estudo das células secretórias e glândulas exócrinas, o que foi importante para o desenvolvimento posterior do teste diagnóstico pela análise do suor. Desta forma, o próprio autor estimulou a padronização do teste com coleta do suor estimulado pela iontoforese com pilocarpina, que é ainda hoje, o padrão áureo no diagnóstico, padronizado posteriormente por GIBSON & COOKE, em 1959.

Em 1956, SHWACHMAN realizou um trabalho analisando testes de função pancreática, uso de antibióticos e flora bacteriana na FC.

Em 1958, SHWACHMAN & KULCZYCKI elaboraram um escore para avaliação da gravidade da doença, o qual é utilizado até hoje.

Em 1982 QUINTON, MARTINEZ, HOPFER e em 1983 QUINTON, descobriram o defeito do íon cloro nas células epiteliais das glândulas sudoríparas dos pacientes fibrocísticos. Tais trabalhos sugerem que a permeabilidade diminuída do íon cloro na FC, nos ductos sudoríparos, leva a uma baixa reabsorção do cloreto de sódio, produzindo então um suor hipertônico. Os autores propuseram que um defeito generalizado na permeabilidade do íon-cloro estava intimamente associado ao defeito fundamental da doença, desencadeando os problemas característicos do pâncreas, intestino e pulmões.

Em 1985, o gene da FC foi finalmente localizado, no braço longo do cromossomo 7 (TSUI, BUCHWALD, BARKER; KNOWLTON, COHEN-HAGUENAUER, NGUYEN; WHITE, WOODWARD, LEPPERT; WAINWRIGHT, SCRAMBLER, SCHMIDTKE; SCAMBLER, WAINWRIGHT, FARALL). Em 1989, foram publicados 3 artigos na revista “Science” por cientistas de Toronto e Michigan, descrevendo o isolamento, a sequência e mutação mais comum no *locus* FC (KEREM *et al.*; RIORDAN *et al.*; ROMMENS *et al.*).

1.2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência de FC varia conforme o grupo étnico, havendo um gene defeituoso para cada 25 pessoas na raça caucasiana, o que resulta em 1 fibrocístico para cada 2500 nascidos vivos. Algumas populações caucasianas apresentam incidência menor, como na Finlândia, (1 para cada 40000 nascidos vivos). A tabela 1 mostra a incidência de FC em diversos países.

Tabela 1: Incidência de FC em diversos países.

PAÍS	INCIDÊNCIA (nascidos vivos para cada caso de FC)	REFERÊNCIA (Autor principal)
Irlanda	2000	O'REILLY (1974)
Austrália	2500	ALLAN (1980)
Reino Unido	2500	DODGE (1993)
União Soviética	2500	TEM KATE (1977)
Turquia	3000	GURSON (1973)
Nova Zelândia	3000	BECROFT (1968)
França	2000-3500	FEINGOLD (1974); BERNHEIM (1961); GILLY (1971)
Holanda	3500	TEM KATE (1977)
Estados Unidos	2000-4000	TEM KATE (1977)
Alemanha	4000	MACHILL (1990)
Dinamarca	4500	NIELSEN (1972)
Canadá	5000	TEM KATE (1977)
Israel	5000	LEVIN (1963)
Checoslováquia	5500	BRUNECHY (1972)
Suécia	8000	SELANDER (1962)
Itália	15000	ANTONELLI (1970)
Finlândia	40000	NEVANLINNA (1972)

Em relação a grupos não-caucasianos, STERN, DOERSCHUK, BOAT (1976) relataram uma incidência em negros americanos de 1 para 17000, e WRIGHT & MORTON (1968) de 1 para 90000 na população oriental do Hawai.

No Brasil, RASKIN *et al.* (1991), estimaram uma incidência variável, conforme região geográfica e grau de miscigenação das populações, entre 1 para 2000, nos estados da região Sul até 1 para 10000, no estado de São Paulo.

1.2.1. Razão entre sexos

Alguns autores referem uma incidência maior no sexo masculino (DANKS, ALLAN, ANDERSON, 1965; PRITCHARD, HICKMAN, NELSON, 1983). Segundo dados do “OFFICE OF POPULATIONS, CENSURES AND SURVEYS”, de 1981 e 1982, no Reino Unido, a razão variou de 104,8 a 106,1 pacientes masculinos para 100 pacientes femininos. Ainda não se sabe se essa diferença ocorre na concepção ou por uma diferença na taxa de abortos espontâneos (LEWIS, 1995).

1.3. GENÉTICA

A FC é uma desordem autossômica recessiva. Quando ambos os pais são portadores do gene, para cada gestação existe 25% de probabilidade da criança ser doente, 50% de ser saudável, mas portadora de 1 gene FC e 25% de ser saudável não portadora. Quando apenas um dos progenitores é portador, 100% dos filhos serão saudáveis, sendo metade portadores do gene FC.

Com o gene delimitado por dois marcadores, em 1989, TSUI *et al.* (1990), utilizando técnicas de clonagem posicional e salto cromossômico, isolaram e mapearam o gene da FC no meio do braço longo do cromossomo 7, região 31.

Como descrito por COLLINS (1992) e SANTIS (1995), o *locus* específico do gene FC contém aproximadamente 250 quilobases de DNA genômico, com 27 *exons*, e codifica um RNAm de 6,5 quilobases. Esse RNAm é transcrito em uma proteína transmembrana, com 1480 aminoácidos, da família de proteínas ATP reguladoras de transporte ativo de íons, é denominada CFTR (“Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator”) e é atualmente considerada o próprio canal de cloro. Mutações no gene FC que codifica a CFTR levam a alterações da seletividade do íon cloro.

TSUI *et al.* em 1990, demonstraram que a mutação mais freqüente é a deleção de 3 pares de bases, adenosina-timina-timina (ATT) no gene CFTR, *exon* 10, que se traduz em perda de resíduo fenilalanina na posição 508 da proteína resultante, deleção Phe508 ou $\Delta F508$.

Há grande variação na freqüência relativa da mutação $\Delta F508$ entre indivíduos de diferentes regiões geográficas. Dados de MORRAL *et al.* (1994), evidenciam que, no norte da Europa e América do Norte, a freqüência atinge valores entre 70 e 90%, mas é muito menor na população mediterrânea, onde menos de 50% dos cromossomos FC têm essa mutação. A menor freqüência desta mutação, 32%, foi encontrada na Turquia (“CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM”, 1990).

RASKIN *et al.* (1993), estudaram a freqüência da mutação $\Delta F508$ em 190 pacientes FC caucásicos de cinco estados do sul e sudeste brasileiro, verificando a presença em 47% dos alelos examinados com a seguinte distribuição: 49% no Rio Grande do Sul, 27% em Santa Catarina, 44% no Paraná, 52% em São Paulo e 53% em Minas Gerais.

Além desta mutação considerada *major*, existem atualmente mais de 1000 mutações pouco freqüentes, as *minor*, contribuindo para a grande variabilidade clínica da doença, tais mutações têm sido relatadas na literatura e pelo Consórcio da Análise Genética da FC (CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM, 1994).

1.4. PATOGÊNESE

Em relação à patogênese os pacientes com FC apresentam as três seguintes anormalidades (ROZOV, 1999):

- ✓ Concentração anormal de íons inorgânicos nas secreções das glândulas exócrinas, sendo característico o aumento da concentração de sódio e cloro no suor.
- ✓ Aumento na viscosidade das secreções das glândulas mucosas com obstrução de ductos e canalículos, levando a perdas funcionais e lesões inflamatórias e fibróticas progressivas nos órgãos de secreção exócrina.
- ✓ Susceptibilidade aumentada para colonização endobrônquica crônica por grupos específicos de bactérias, particularmente *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (formas mucóides e não mucóides).

1.4.1. Transporte de íons

O suor dos pacientes fibrocísticos apresenta caracteristicamente concentrações aumentadas de sódio e cloro. As glândulas sudoríparas isoladas destes pacientes continuam a apresentar estas alterações *in vitro*, sugerindo que estas alterações são um defeito herdado e não alterações provenientes de fatores humorais na circulação secundários a alguma doença. Além disso, KOPELMAN, DURIE, GASKIN (1986) realizaram estudos do trato gastrointestinal, trato reprodutivo e das secreções pancreáticas e demonstraram um conteúdo reduzido de água como uma anormalidade primária.

O fluxo de água através dos epitélios ocorre em resposta a um gradiente osmótico e eletroquímico criado pelo transporte ativo, ATPase dependente, de íons inorgânicos, primariamente sódio, potássio e cloro.

Em condições normais, há fluxo contínuo de sódio do meio extracelular, através do canal apical de sódio, para o meio intracelular e, posteriormente, interstício, pela ação da ATPase basal. Simultaneamente, há reentrada de sódio na célula juntamente com dois íons cloro e um íon potássio através de uma proteína de cotransporte localizada na membrana basolateral. O íon cloro se acumula dentro da célula acima de seu gradiente eletroquímico e

então sai da célula para a luz, através do canal de cloro (proteinoquinase AMP-cíclico dependente) na membrana apical da célula. O fluxo de água transepitelial é o produto do balanço do transporte desses íons (KNOWLES, STUTTS, YANKASKAS, 1986).

As anormalidades no transporte iônico através do epitélio de pacientes fibrocístico têm sido consistentemente observadas:

- ✓ Existe uma elevada diferença de potencial através do epitélio nasal ou traqueal e o sangue. Esta alteração é também observada *in vitro* usando cultura de tecidos de pacientes afetados por FC.
- ✓ Ocorre aproximadamente o dobro de fluxo de sódio e consequentemente de água para o interior da célula epitelial respiratória, provocando uma desidratação do meio justacelular dentro da luz dos brônquios.
- ✓ A membrana apical das células epiteliais é relativamente impermeável ao cloro devido à conhecida falha dos canais de cloro em abrir normalmente em resposta a agentes que estimulam o AMP cíclico, fato que impede uma adequada reidratação do muco nos brônquios.
- ✓ O defeito primário na FC é devido a uma anormalidade intrínseca na função da membrana celular, secundária a um defeito estrutural ou funcional da CFTR.

Estas observações explicam não apenas as anormalidades eletrolíticas na FC, mas também a susceptibilidade à colonização endobrônquica. O epitélio ciliar é recoberto por uma superfície fluída dividida em duas fases: fase Sol que recobre os cílios e a fase Gel, localizada acima da fase Sol. Um aumento do movimento de sódio da superfície epitelial para o interior das células leva a uma relativa desidratação do muco que se encontra no ápice das células, deixando este com uma viscosidade aumentada. Um defeito no controle da espessura da fase Sol, resulta em um distúrbio do “clearance” mucociliar, fazendo com que os pacientes sejam sensíveis à colonização endobrônquica crônica por organismos inalados. Essa teoria não explica porém, porque os pacientes com FC são preferencialmente colonizados pela *Pseudomonas aeruginosa*, nem porque em geral apresentam um pior prognóstico em relação aos pacientes com discinesia ciliar primária, que apresentam caracteristicamente uma função ciliar ineficiente (KNOWLES *et al.*, 1986).

1.4.2. CFTR: Estrutura, função e regulação

A CFTR localiza-se nas superfícies apicais das células epiteliais, possui uma estrutura complexa de 12 unidades hidrófobas transmembrana, duas dobras de nucleotídeos (NBF) ativadas pela ação da ATP, e é regulada por fosforilação pelas proteinoquinasas A e C dos vários sítios da região reguladora (R), permitindo abertura e fluxo passivo de cloro através do canal (COLLINS, 1992). GREGORY, CHENG, RICH (1990) demonstraram que a CFTR é glicosilada primeiramente no retículo endoplasmático e depois no complexo de Golgi, de onde é transportada para a membrana plasmática. FRIZZELL (1995) referiu que as duas dobras de nucleotídeos aparentemente são requeridas para a abertura do canal, enquanto a região reguladora (R) parece ser necessária para o funcionamento do canal de cloro.

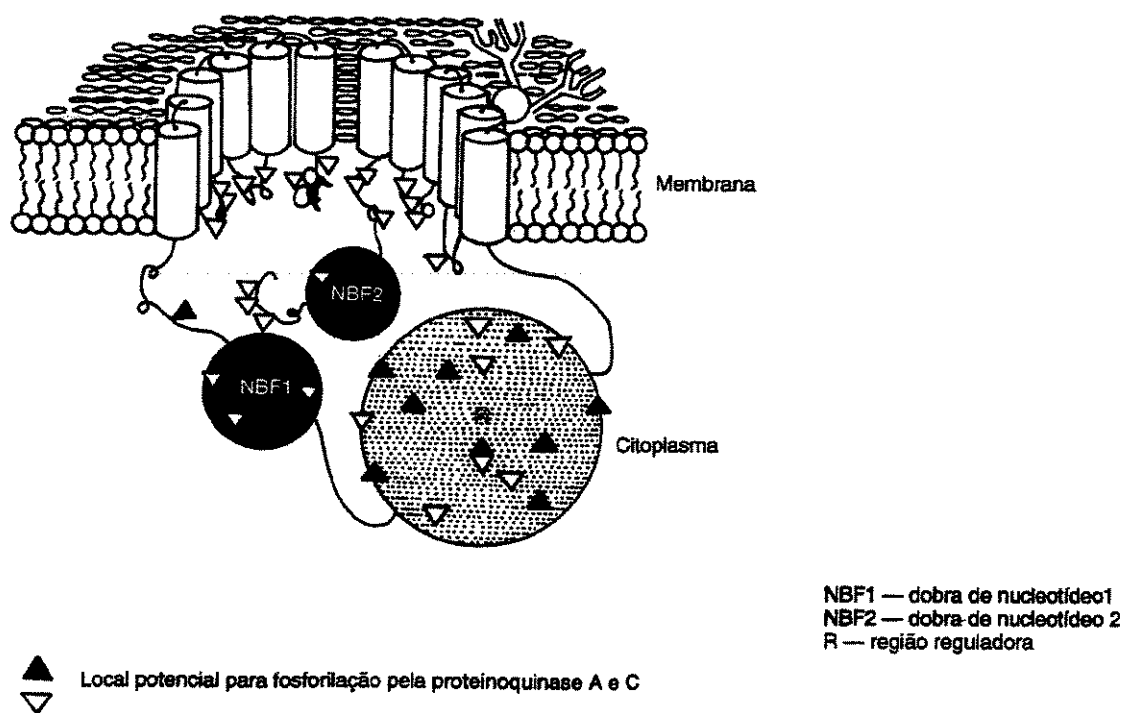


Figura 1: Estrutura da CFTR e suas relações com a membrana celular (HODSON & GEDDES, 1995).

O papel bioquímico da CFTR foi determinado por DRUMM, POPE, CLIFF (1990) em estudos transferindo CFTR normais para células epiteliais de pacientes fibrocísticos e para células não epiteliais. Os primeiros experimentos envolveram a transferência da sequência normal de codificação da CFTR para cultura de células epiteliais das vias aéreas e pancreáticas de fibrocísticos. A expressão normal da CFTR nessas células e a correção do defeito da permeabilidade do cloro confirmou que a CFTR é a proteína defeituosa na FC (RICH, ANDERSON, GREGORY, 1990). Por outro lado, a transferência de CFTR normal para células não epiteliais resultou em uma membrana plasmática capaz de conduzir o cloro através da estimulação pelo AMP cíclico. Desde que a capacidade de conduzir cloro foi conferida para células que não têm normalmente esta função, e como estas células não expressam normalmente o CFTR, concluiu-se que a CFTR é o próprio canal de cloro e não um regulador dos canais de cloro (ANDERSON, RICH, GREGORY, 1992; KARTNER, HANRAHAN, JENSEN, 1991). Isto foi definitivamente demonstrado por BEAR, LI, KARTNER em 1992.

TSUI (1995) classificou as mutações CFTR em quatro classes; posteriormente KEREM & KEREM (1996) adicionaram a quinta classe a essa classificação:

- 1) Há um defeito de processamento ou trânsito intracelular da proteína. É o que ocorre com a mutação $\Delta F508$.
- 2) Ocorre um processamento correto da CFTR e uma correta incorporação desta na membrana celular. O canal resultante, porém, falha em abrir em resposta ao AMP-cíclico, resultando em um aparente defeito na regulação dependente da fosforilação e/ou ATP.
- 3) A CFTR é normalmente processada e incorporada mas, apesar de responder ao AMP-cíclico, apresenta defeito nas propriedades de condução do cloro.
- 4) Ocorre síntese protéica defeituosa por alteração no processo do RNA e desta forma não ocorre produção ou incorporação da CFTR.
- 5) O processamento da CFTR é normal, porém, em quantidade reduzida.

1.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da FC requer inicialmente uma suspeita clínica. A maioria das crianças com FC apresenta uma história de sintomas recorrentes e progressivos do trato respiratório inferior, fezes de consistência diminuída e gordurosas e desnutrição. Por outro lado a FC é uma doença com diversas manifestações clínicas, diferentes graus de acometimento nos diversos órgãos e com início de manifestação que pode variar do período neonatal até a vida adulta.

Outras manifestações clínicas que podem auxiliar na suspeita diagnóstica de FC são presença de cristalização do suor, prostração ao calor, pan-sinusite crônica, polipose nasal recorrente, íleo meconial, prolapso retal, colite pseudomembranosa e azoospermia

1.5.1. Critérios para o diagnóstico de fibrose cística

Segundo consenso da “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” (1996), o diagnóstico de FC deve-se basear na presença de uma ou mais características fenotípicas típicas:

- Doença pulmonar ou sinusal crônica, manifestada por:
 - A) Colonização / infecção por patógenos típicos de FC, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* mucosa e não mucosa e *Burkholderia cepacia*.
 - B) Tosse crônica produtiva.
 - C) Alterações persistentes na radiografia de tórax (bronquectasias, atelectasias, opacificações, hiperinsuflação).
 - D) Obstrução das vias aéreas manifestada por sibilos e hiperinsuflação.
 - E) Polipose nasal, anormalidades radiográficas nos seios paranasais.
 - F) Baqueteamento digital.

➤ Anormalidades gastro-intestinais e nutricionais, incluindo:

A) Intestinal: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal, prolapso retal.

B) Pancreática: insuficiência pancreática, pancreatite recorrente.

C) Hepática: hepatite crônica manifestada por evidência clínica ou histológica de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular.

D) Nutricional: baixo ganho pômdero-estatural (desnutrição proteico-calórica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis.

➤ Síndromes de perda de sal: depleção aguda de sal, alcalose metabólica crônica.

➤ Atresia do canal deferente, resultando em azoospermia obstrutiva.

➤ História familiar de FC.

➤ Teste positivo de triagem neonatal (dosagem da Tripsina imunorreativa).

associada(s) à evidência de elevação anormal da concentração de cloro no suor em duas ocasiões diferentes, ou identificação genética de duas mutações de FC ou demonstração *in vivo* de anormalidades características no transporte de íons através do epitélio nasal.

1.5.2. Teste do suor

É fundamental que o teste do suor seja executado por pessoa experiente, utilizando métodos padronizados internacionalmente, em serviços que façam um número razoável de testes diariamente, no sentido de se assegurar a eficiência do laboratório e o padrão de qualidade dos testes. Atualmente, o único procedimento aceitável é a dosagem quantitativa de cloretos no suor, obtido pelo método da iontoforese por pilocarpina, o qual foi padronizado por GIBSON & COOKE (1959). Deve-se proceder a análise com um peso de suor obtido de no mínimo 100 mg.

A estimulação térmica, coleta de suor sem estimulação, métodos de condutividade ou de osmolaridade são menos confiáveis que a estimulação por pilocarpina e não devem ser usados para diagnóstico de FC por apresentarem resultados falso positivos e negativos (DENNING *et al.*, 1980).

O resultado é considerado positivo quando a concentração de cloro é maior que 60 mEq/L, valor encontrado em 98% dos casos. Os níveis considerados normais vão até 45mEq/L, adolescentes e adultos jovens, porém, podem ter valores mais elevados e desta forma resultados entre 45 e 60 mEq/L são considerados duvidosos e devem ser repetidos. Pela gravidade da doença e pelo prognóstico reservado da mesma, o diagnóstico de FC somente poderá ser confirmado após o teste ser repetido em ocasiões diferentes. Não existe correlação entre a concentração de íons no suor e a gravidade da doença (“CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION”, 1996).

Como controle de qualidade do teste é útil fazer-se também a dosagem de sódio no suor. Em pacientes com FC tanto o cloro como o sódio estão elevados, sendo que a diferença entre eles não deve ultrapassar 20 mEq/L e a relação cloro/sódio deve ser sempre maior que 1. Uma concentração de cloro maior que 160 mEq/L é fisiologicamente impossível (SCHULZ, 1969) e sugere erro na coleta ou na dosagem.

O teste do suor pode ser falso-positivo em algumas situações, geralmente doenças endócrinas ou metabólicas que têm características clínicas muito diferentes da FC, sendo raramente confundidas. As doenças mais freqüentes são (MACLUSKY & LEVISON, 1990):

- Insuficiência adrenal não tratada.
- Displasia ectodérmica.
- Hipoparatireoidismo.
- Hipotireoidismo.
- Diabetes insípido nefrogênico.
- Síndrome nefrótica.
- Doença de Von Gierke.
- Fucosidose.
- Pseudo-hipo aldosteronismo.
- Mucopolisacaridose.
- Pan-hipopituitarismo.

Resultados falso-negativos são encontrados nos lactentes com hipoproteinemia e edema.

É importante frisar que o teste de suor normal não exclui o diagnóstico de formas atípicas de FC. Atualmente, os casos duvidosos podem ser confirmados através do estudo genético ou da medição da diferença de potenciais do epitélio nasal.

1.5.3. Análise das mutações da fibrose cística

A identificação de duas mutações conhecidas para FC é de muita utilidade para se confirmar o diagnóstico em pacientes com FC atípica. Ou seja, naquele paciente que apresenta quadro clínico compatível com FC mas o teste do suor não foi conclusivo, a análise genética pode ser definitiva para se firmar o diagnóstico.

A dificuldade para se realizar o diagnóstico pela análise genética das mutações, é que o número destas já ultrapassa 1000 e, provavelmente, ainda existam outras não conhecidas. Segundo levantamento realizado por TSUI em 1995, a triagem das 25 mutações mais freqüentes consegue detectar 80 a 85% dos alelos de pacientes com FC. Desta forma a confirmação do diagnóstico de FC baseado no teste genético do DNA é específico, porém de sensibilidade pequena.

Enquanto o “CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM” (1994) definiu as mutações mais freqüentes na população americana, em nosso meio RASKIN *et al.* (1993) relataram as mutações mais freqüentes na população brasileira. Estes dados são apresentados na tabela a seguir:

Tabela 2: Mutações mais freqüentes em pacientes FC nos Estados Unidos e no Brasil.

MUTAÇÃO	ESTADOS UNIDOS (%)	BRASIL (%)
ΔF508	66,0	47,0
G542X	2,4	5,5
G551D	1,6	0,2
N1303K	1,3	2,6
W1282X	1,2	-
R533X	0,7	0,8
621+1G>T	0,7	-
1717-1G>T	0,6	-

Devido ao grande número de mutações existentes, mesmo com a melhora da sensibilidade dos teste genéticos, uma grande parcela dos pacientes com FC será portador de uma mutação não identificada. Estes pacientes devem então ter o diagnóstico firmado através do teste do suor ou, se este não for conclusivo, pela medida da diferença do potencial nasal, que ainda não é feito neste meio acadêmico.

Segundo HUFF, HUANG, AREY (1979), 1 a 2% dos pacientes com FC tem teste do suor inconclusivo, com valores de cloro no suor entre 50 e 60 mEq/L. Estes pacientes em geral apresentam suficiência pancreática e acometimento pulmonar discreto. Uma situação complicada existente na prática clínica é quando o paciente apresenta manifestações clínicas sugestivas de FC, porém o teste do suor não foi conclusivo e foi identificado somente um alelo mutado. Nestes casos o diagnóstico não pode ser confirmado e a decisão de apenas acompanhar o paciente ou iniciar o tratamento específico para FC cabe ao médico assistente e, em geral, será baseada na gravidade das manifestações clínicas e evolução do caso. Nestes casos torna-se importante tentar identificar outras alterações sugestivas de FC como polipose nasal, sinusite crônica, manifestações hepáticas ou biliares e colonização pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*.

Levando-se em conta o que foi exposto acima, em relação à análise genética como forma de confirmar o diagnóstico de FC, tem-se que:

- Em pacientes com manifestações clínicas de FC, a identificação de mutações conhecidas de FC em dois alelos confirma o diagnóstico.
- O achado de uma única mutação deve ser associado à confirmação de disfunção da CFTR, através do teste do suor ou da medida da diferença do potencial nasal.
- A não detecção de duas mutações, mesmo em laboratório especializado, não afasta o diagnóstico de FC.

DEQUETER *et al.* (2000) publicaram as recomendações e padronizações para a realização da análise das mutações para FC.

1.5.4. Medida da diferença de potencial do epitélio nasal

Como descrito por KNOWLES, GATZY, BOUCHE (1981), existe uma diferença no potencial elétrico através do epitélio respiratório, inclusive o nasal, devido ao transporte ativo de íons através desse epitélio. Essa diferença de potencial pode ser medida *in vivo*. Os pacientes FC, por apresentarem um transporte anormal de íons, através do epitélio respiratório, apresentarão uma alteração no padrão de diferença de potencial nasal em relação aos indivíduos sadios.

Nos Estados Unidos e Canadá utiliza-se esse método diagnóstico nas situações especiais descritas acima. A técnica porém é relativamente complexa e necessita de equipamento especial e caro, além de padronização da mesma, através de protocolos elaborados. Esta técnica ainda não é realizada no Brasil.

1.5.5. Testes de triagem neonatal

Atualmente suas maiores aplicações são para determinar precocemente a presença de FC em irmãos de pacientes com a doença e para a realização de estudos populacionais para determinar a incidência de FC. Alguns centros, porém, têm realizado o teste de rotina em toda a população. Esta é uma medida interessante pois o diagnóstico de FC tem sido feito tardiamente, em média aos 4,5 anos no Brasil (REBRAM – Registro Brasileiro de Mucoviscidose – 1995) e 2,9 anos nos Estados Unidos (FARRELL *et al.*, 1997), nesta época 44% dos pacientes já se encontravam desnutridos.

O exame mais utilizado é a dosagem quantitativa da tripsina imunorreativa, baseado no refluxo de enzimas pancreáticas para o sangue, decorrente da obstrução dos ductos. Este teste permite o diagnóstico na primeira semana de vida, mesmo nos neonatos sem insuficiência pancreática. MASSIE *et al.* (2000) demonstraram, em um trabalho realizado na região de Victória na Austrália entre os anos de 1989 e 1998, uma eficiência de 95,3% em determinar FC através de uma triagem neonatal, realizada com teste da tripsina imunorreativa, seguido da análise da mutação $\Delta F508$. CASTELLANI, TAMANINI, MASTELLA (2000) referem que quando este exame se mantém alterado no segundo mês, mesmo com um teste do suor negativo, deve-se considerar a possibilidade de FC na forma atípica.

1.5.6. Diagnóstico pré-natal

O diagnóstico pré-natal de FC pode ser conseguido através de biópsia de vilosidade coriônica com subsequente análise genética do material biopsiado, por volta da 12ª semana de gestação (MACLUSKY & LEVISON, 1990).

Além disso, pode ser realizada uma outra técnica, a qual visa evitar uma segunda gestação de feto fibrocístico. É feita pela indução de ovulação múltipla, com coleta de vários óvulos para inseminação artificial extra-uterina. Na fase de mórula, realiza-se uma micropunção celular e uma análise para identificar a presença de mutação FC. Dessa forma seleciona-se o ovo fecundado, sem FC, que será reimplantado no útero materno (MACLUSKY & LEVISON, 1990).

1.6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da FC podem ser muito variáveis, assim como sua época de aparecimento, que varia entre o período neonatal até tardiamente, na vida adulta. Alguns pacientes ficam totalmente assintomáticos por vários anos. As manifestações clínicas mais freqüentes são tosse crônica, diarreia crônica e desnutrição. Porém por ser a FC uma doença que pode acometer vários órgãos e sistemas, ela pode se manifestar de várias outras maneiras (REIS & DAMACENO, 1998). Na tabela abaixo estão relacionadas as manifestações clínicas mais freqüentes na época do diagnóstico, segundo dados da “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” (1997):

Tabela 3: Manifestações clínicas em pacientes FC, na época do diagnóstico, segundo dados da “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” (20096 pacientes).

Manifestações Clínicas	Número	Porcentagem
Sintomas Respiratórios agudos ou crônicos	10141	50,5
Desnutrição / Baixo ganho pondero-estatural	8628	42,9
Esteatorréia / Fezes anormais	7024	35
Íleo meconial / Obstrução intestinal	3788	18,8
Distúrbios eletrolíticos	1094	5,4
Prolapso retal	677	3,4
Pólipos nasais / Sinusopatia	404	2,0
Doença Hepatobiliar	175	0,9

1.6.1. Sistema respiratório

O acometimento do aparelho respiratório ocorre em mais de 95% dos pacientes e se apresenta de forma progressiva e de intensidade variável. Sua importância reside no fato de ser o acometimento respiratório que determina o prognóstico final.

O curso clínico da doença pulmonar é determinado pela combinação de muco viscoso, “clearance” mucociliar diminuído e contaminação das secreções retidas.

A doença pulmonar e sinusal é crônica, com períodos de reagudizações ou exacerbações: sinusites, bronquites, pneumonias e bronquectasias.

Ao nascimento, o pulmão é histologicamente normal, as alterações se iniciam nas pequenas vias aéreas. A lesão inicial é a dilatação e hipertrofia das glândulas secretoras de muco (STURGESS, 1982). Subseqüentemente à colonização bacteriana ocorre uma metaplasia do epitélio brônquio, impactação mucóide das vias aéreas periféricas e desorganização da estrutura ciliar. Formam-se rolhas mucopurulentas nos brônquios e bronquíolos e ocorre infiltração linfocitária aguda e crônica (OPPENHEIMER & ESTERLY, 1975). O envolvimento parenquimatosos é menos comum, mas podem ocorrer

pneumonias de repetição, principalmente em pacientes mais jovens (BEDROSSIAN, GREENBERG, SINGER, 1976). Com a evolução formam-se bronquectasias, em geral durante o segundo ano de vida, em virtude da incapacidade do paciente de esterilizar o trato respiratório e diminuir o processo inflamatório endobrônquico. Estas acometem preferencialmente os lobos superiores (TOMASHEFSKI, BRUCE, GOLDBERG, 1986). As bronquectasias resultam em colapsos das vias aéreas, aprisionamento de ar e áreas focais de pneumonia hemorrágica. A progressão da dilatação dos brônquios e a hipóxia resultante levam a alterações da vasculatura pulmonar, ocorrendo dilatação das artérias brônquicas e neoformação vascular próximo as áreas de bronquectasias (MACK, MOSS, HARPER, 1965). Essas áreas representam um local para a ocorrência de “shunt” pulmonar e a ruptura desses vasos pode ocasionar uma hemorragia importante.

Mais recentemente KONSTAN *et al.* (1997) detectaram no lavado bronco-alveolar que a inflamação, com presença de numerosos neutrófilos, ocorre precocemente em pacientes FC e pode inclusive ocorrer em pacientes assintomáticos que ainda não apresentaram infecção. Desta forma, estes autores sugerem que a inflamação pode ter um papel importante na origem da lesão pulmonar. Estes achados também foram confirmados por ROSENFELD *et al.* em 2001.

A manifestação respiratória mais comum é a tosse crônica persistente, excesso de produção de catarro mucoso, espesso e às vezes francamente purulento. Ocorre em geral desde as primeiras semanas de vida, no início pode se manifestar apenas em períodos de intercorrências infecciosas, mas posteriormente, torna-se diária e ocorre principalmente de manhã. Muitas crianças apresentam-se com história de bronquiolite de repetição, síndrome do lactente chiador, infecções recorrentes do trato respiratório ou pneumonias de repetição. Como trata-se de uma doença de vias aéreas, muitas vezes são percebidos sinais de obstrução brônquica, como sibilos ou roncos, além de aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax devido à hiperinsuflação pulmonar (RAMSEY & MARSHALL, 1995).

Alguns pacientes são oligossintomáticos por vários anos mas, mesmo assim, progridem para a formação de bronquectasias; em outros, a doença manifesta-se por freqüentes reagudizações de bronquite purulenta crônica, broncopneumonias, bronquectasias, abscessos, evoluindo para enfisema, supuração e fibrose. A doença

pulmonar evolui em praticamente 100% dos casos para *cor pulmonale*. Nas fases avançadas, os pacientes têm tórax enfisematoso, broncorréia purulenta, frequência respiratória aumentada, dificuldade expiratória, cianose periungueal e baqueteamento digital acentuado. Nesta fase queixam-se de falta de ar durante exercícios e fisioterapia e, posteriormente, em repouso (ROZOV, 1999).

As vias aéreas superiores são comprometidas na forma de pan-sinusite crônica em praticamente todos os pacientes fibrocísticos (DAVID, 1986). Os microorganismos mais freqüentemente encontrados são *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e anaeróbios (SHAPIRO, MILMOE, WALD, 1982).

1.6.2. Sistema digestivo

As manifestações clínicas relacionadas ao aparelho digestivo são variáveis. A mais importante e freqüente é a insuficiência exócrina do pâncreas, que ocorre em 80 a 90% dos pacientes, apresenta grau variável de acometimento e é progressiva. Caracteriza-se por diarreia crônica, com evacuações de fezes volumosas, amarelo palha, brilhantes, gordurosas e fétidas. Geralmente são mais de 5 dejeções ao dia, podem ser percebidos restos alimentares não digeridos nas fezes e a flatulência é habitual (REIS & DAMACENO, 1998).

A obstrução do ducto pancreático ocorre no período intra-uterino com inflamação, perda de função e fibrose, adquirindo o órgão um aspecto peculiar, que deu origem à denominação Fibrose Cística do Pâncreas. A má digestão e a má absorção tornam-se clinicamente aparentes após ter sido destruído aproximadamente 90% do pâncreas exócrino (MACLUSKY & LEVISON, 1990).

A desnutrição se instala rapidamente pela perda de calorias, vitaminas e de proteínas, através da má digestão alimentar, além do aumento das necessidades calóricas devido às infecções respiratórias de repetição, com grande aumento do esforço respiratório (REIS & DAMACENO, 1998). Ocorre então um baixo ganho pôndero-estatural, instalando-se um aspecto global de carência com hipotrofia de massas musculares apesar da ingestão alimentar e apetite razoáveis.

O abdome é globoso e flácido à palpação, havendo hipotrofia muscular generalizada.

No recém-nascido, pode ocorrer íleo meconial em 10 a 15% dos pacientes, sendo esta a manifestação mais precoce da FC (PARK & GRAND, 1981). O paciente apresenta dificuldade de eliminação do mecônio, com sinais de obstrução intestinal, abdome distendido e vômitos biliares ou fecalóides. O diagnóstico é feito pela radiografia simples de abdome que mostra distensão abdominal acentuada, sem níveis hidroaéreos e aparência mosqueada, devido à mistura de ar e mecônio desidratado (REIS & DAMACENO, 1998). Em relação ao tratamento pode-se tentar utilizar um clister de N-acetil-cisteína, porém, os casos com atresia, volvo ou perfuração necessitarão tratamento cirúrgico. EVANS, FITZGERALD, MCKAY, (2001) demonstraram que os pacientes FC que tiveram íleo meconial apresentam CVF, VEF1 e escore radiológico de Shwachman menores quando comparados a pacientes FC que não tiveram íleo meconial e foram diagnosticados por triagem neonatal. Desta forma estes autores sugerem que o íleo meconial demonstra um fenótipo mais grave de FC.

Na evolução os pacientes mais velhos podem apresentar sintomas equivalentes ao íleo meconial em 10 a 20% dos casos, chamada de Síndrome da Obstrução Intestinal Distal. Caracteriza-se por cólicas no quadrante inferior direito, vômitos e, às vezes, massa palpável.

Outra manifestação precoce no lactente é o prolapso retal. Ocorre em até 20% dos pacientes, geralmente entre 6 meses e dois anos de idade (STERN, IZANT, BOAT, 1982b). Resulta da hipotonia muscular, esteatorréia, motilidade intestinal exacerbada e aumento da pressão intra-abdominal pela tosse. O tratamento se baseia na resolução da esteatorréia, sendo raramente necessária uma intervenção cirúrgica.

Em relação ao acometimento hepatobiliar este pode ser precoce, ocorrendo nos primeiros três meses de vida, com icterícia neonatal colestática prolongada. A esteatose hepática ocorre em 30 a 60% dos pacientes mais velhos, sem manifestações clínicas, e é relacionada ao grau de desnutrição. Pode ocorrer ainda como manifestação hepática uma cirrose biliar focal, que é patognomônica de FC e ocorre em 10 a 25% dos casos, e cirrose

biliar multilobular que ocorre em 2 a 10% dos adolescentes e adultos. Outras manifestações são a colelitíase, colangite esclerosante e estenose extra-hepática do colédoco (ROZOV, 1999).

1.6.3. Sistema reprodutor

Em 98% dos homens com fibrose cística ocorre azoospermia devido à obstrução intra-uterina dos *vas deferens*. A função sexual e a espermatogênese não apresentam alterações (KOCH & LANNG, 1995).

A fertilidade diminuída das mulheres FC está relacionada ao muco cervical espesso e a gravidade da doença pulmonar e ocorre em 60% das pacientes. GILLJAM *et al.* (2000) citam que a maioria das gestações em mulheres FC evoluirá bem e que os fatores de risco e a mortalidade são semelhantes à população de pacientes FC.

1.6.4. Sistema osteoarticular

Independente de apresentarem hipoxemia, quase todos os pacientes FC apresentam baqueteamento digital. Alguns pacientes podem também padecer de osteoartropatia hipertrófica, provavelmente relacionada com deposição de imunocomplexos nas grandes articulações (MACLUSKY & LEVISON, 1990).

1.6.5. Glândulas sudoríparas

Mães mais observadoras podem notar que o suor é muito salgado ('beijo salgado') ou que se formam cristais de sal no rosto ou na fronte de seus filhos.

A perda exagerada de eletrólitos pelo suor em regiões muito quentes pode levar a desidratação hiponatrêmica e alcalose hipercalêmica, causando desfalecimento ou síncope, podendo chegar a se manifestar com choque hipovolêmico, referido na literatura inglesa como "heat-stroke" (ROZOV, 1999).

1.7. INFECÇÃO

A infecção broncopulmonar crônica é a maior causa do dano pulmonar progressivo na FC. O modo exato da colonização bacteriana, o significado clínico da seqüência dos vários organismos encontrados nas vias aéreas e o mecanismo do dano pulmonar ainda não foram completamente elucidados.

Segundo estudos de HUDSON, WIELINSKI, REGELMAN (1993), ARMSTRONG, GRIMWOOD, CARZINO (1995) e KHAN, WAGENER, BOST (1995), a colonização endobrônquica ocorre entre o primeiro e o segundo ano de vida e COREY, ALLISON, PROEBER (1984) referem que o padrão da colonização muda com a idade e a gravidade da doença pulmonar. Nos estágios iniciais, a colonização se limita à camada mucociliar das vias aéreas periféricas. Ocorrem então alterações inflamatórias na mucosa epitelial, inicialmente com acometimento parenquimatoso mínimo. A colonização, uma vez presente tende a ser persistente apesar de terapêutica agressiva. Com a colonização persistente e a resultante inflamação peribrônquica ocorre um dano progressivo nas vias aéreas, resultando em bronquiolectasia, bronquectasia e envolvimento parenquimatoso progressivo, com formação de microabcessos e pneumonia hemorrágica focal.

Como relatado por BAUERFEIND, BERTELE, HARMS (1987), os pacientes com FC são freqüentemente colonizados por vários microorganismos, sendo que a maioria destes é encontrada colonizando as vias aéreas superiores de pacientes sem FC ou são normalmente encontrados no ambiente.

1.7.1. *Staphylococcus aureus*

Historicamente o *Staphylococcus aureus* foi o principal patógeno encontrado em pacientes com FC. A colonização por *Staphylococcus aureus* contribui para uma endobronquite precoce, com inflamação das vias aéreas, produção alterada de muco e dano epitelial, predispondo a uma colonização subsequente por *Pseudomonas aeruginosa*. Estudos recentes porém, evidenciam que apesar do *Staphylococcus aureus* ser o primeiro agente a colonizar os fibrocísticos, estes são posteriormente colonizados por *Pseudomonas*

aeruginosa, a qual é praticamente impossível de ser erradicada. Ainda não se sabe se essa mudança no espectro de colonização é o resultado de um uso disseminado de antibióticos anti-*Staphylococcus aureus* ou se é o resultado de uma melhor nutrição e de um aumento na expectativa de vida dos fibrocísticos.

Apesar da colonização pelo *Staphylococcus aureus* ser muito freqüente, a disseminação sistêmica ou um curso fulminante é rara. Esta continua sendo a bactéria mais freqüentemente isolada em lactentes, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Haemophilus influenzae* mais freqüentes depois dos dois anos (ABMAN *et al.*, 1991).

1.7.2. *Pseudomonas aeruginosa*

Embora a predisposição dos pacientes fibrocísticos para a colonização por esta bactéria seja conhecida há muitos anos, não há explicação satisfatória para tal fenômeno. A *Pseudomonas aeruginosa* superou a importância do *Staphylococcus aureus* em relação a estes pacientes, sendo que COREY *et al.* (1984) e BAUERFEIND *et al.* (1987) relataram uma incidência de colonização de 70% nos pacientes FC. WANG *et al.* (2001) demonstraram em um acompanhamento de 8 anos em 3625 pacientes FC que o diagnóstico precoce não diminui as chances de colonização pela *Pseudomonas aeruginosa*.

A *Pseudomonas aeruginosa* é encontrada normalmente no ambiente, mas com exceção dos pacientes com FC é uma bactéria não patogênica para pacientes imunologicamente competentes. Nos fibrocísticos, porém, a colonização por esta bactéria é claramente a principal causa da doença pulmonar progressiva na maioria dos pacientes (PIER, 1985b).

Após ocorrer a colonização a *Pseudomonas aeruginosa* não é mais erradicada. A disseminação sistêmica raramente ocorre. O início da colonização por este agente (particularmente por cepa mucóide) varia individualmente, ocorrendo por volta do quinto ao sexto ano de vida em média. FLUGE *et al.* (2001) após realizarem a tipagem das cepas de *Pseudomonas aeruginosa* em um grupo de pacientes FC demonstraram que a infecção cruzada por esta bactéria é comum entre os pacientes que freqüentaram os mesmos acampamentos de verão ou cursos de treinamento.

O curso da infecção crônica pela *Pseudomonas aeruginosa* varia muito em cada paciente, alguns toleram o patógeno por 15 a 20 anos com pequeno declínio da função pulmonar. Já, em outros, a função piora rapidamente (KEREM *et al.*, 1990a e PAMUCKU, BUSH, BUCHDAHL, 1995). O motivo pelo qual esse fenômeno ocorre não é completamente conhecido. Sabe-se, porém, que de um modo geral, a infecção crônica pela *Pseudomonas aeruginosa* indica um prognóstico pior. Os pacientes podem se infectar cronicamente em qualquer idade, porém o pior prognóstico está associado à infecção precoce antes da puberdade. HOIBY (1982) realizou um estudo onde 20% dos doentes, cuja cronificação por este patógeno se estabeleceu nos primeiros 5 anos de vida, viveram até os 16 anos e, naqueles, cuja cronificação não se deu até 5 anos, a sobrevivência além dos 16 anos foi constatada em 95%.

NIXON *et al.* (2001) realizaram um estudo prospectivo com 56 pacientes FC que tiveram o diagnóstico feito por triagem neonatal e referiram que 43% estavam colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* até os 7 anos de idade. A evolução destes pacientes foi verificada aos 7 anos de idade. Quatro pacientes foram a óbito antes dessa idade, todos eles haviam sido colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* mucosa multirresistente. Nos sobreviventes, a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* esteve associada com aumento da morbidade medida através de escores clínicos, função pulmonar, tempo de hospitalização e maior necessidade de tratamento com Dornase-Alfa. Como demonstrado por OLIVER *et al.* (2000), uma das causas da dificuldade em se tratar a *Pseudomonas aeruginosa* reside no fato desta bactéria apresentar uma alta taxa de mutação.

Entre os fatores facilitadores da colonização inicial são freqüentemente citados os seguintes:

- ✓ Muco extremamente viscoso, consequência do defeito genético da FC.
- ✓ Transporte mucociliar deficiente, em vista de secreções muito espessas.
- ✓ Infecções virais que, lesando a mucosa respiratória, permitem a aderência inicial do *Staphylococcus aureus* e da *Pseudomonas aeruginosa*.

- ✓ Interação sinérgica entre *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, onde a elastase estafilocócica, destruindo a fibronectina da superfície epitelial, possibilita a aderência e persistência da *Pseudomonas aeruginosa* na mucosa respiratória.
- ✓ O estado nutricional precário do paciente contribui como um dos fatores facilitadores da colonização bacteriana.
- ✓ Há resposta imunológica inadequada no reconhecimento de antígenos de *Staphylococcus aureus*.

Entre as teorias mais modernas para tentar explicar porque ocorre uma alta incidência de colonização por essa bactéria em pacientes FC, podemos referir o trabalho de SMITH *et al.* (1996) que citam a Defensina Humana Beta-1 (DHB-1), um peptídeo antimicrobiano existente nas vias aéreas de mamíferos, como extremamente sensível à concentração de cloreto de sódio, sendo então inativada pela hipersalinidade relativa das vias aéreas dos fibrocísticos e favorecendo às infecções. Para solucionar esta questão os autores sugerem que as alternativas seriam a manipulação da osmolaridade da superfície das vias aéreas ou o desenvolvimento de mecanismos para ativar as Defensinas mesmo com concentrações elevadas de sal. GOLDBERG *et al.* (2000) referem que uma possível interação entre a *Pseudomonas aeruginosa* e a CFTR poderia facilitar a ocorrência de infecções.

Após a colonização, a *Pseudomonas aeruginosa*, produz uma série de fatores de virulência e uma grande quantidade de alginato. Esse polissacáride extracelular forma uma volumosa matriz mucóide que protege as microcolônias, impede a ação fagocitária e opsonizante dos macrófagos e neutrófilos e retarda a depuração mecânica das bactérias que persistem no local. Essa substância é uma mistura de ácidos e foi isolada por LINKER & JONES em 1966, e os resultados foram publicados por EVANS & LINKER (1973). As bactérias que produzem essa substância são então chamadas de *Pseudomonas aeruginosas* mucóides.

As cepas não mucóides são freqüentemente encontradas no início da colonização em pacientes FC ou quando ela é, ainda, intermitente. Ao tornar-se crônica, as cepas mucóides as substituem, o que está de acordo com investigações *in vitro*, as quais demonstraram que cepas não mucóides aderem, em maior número, as células epiteliais bucais do que as mucóides. Estas últimas estão associadas, entretanto, com respostas pronunciadas de anticorpos, diferentemente do que se dá com as não mucóides (HOIBY, 1982).

Os altos níveis de anticorpos, vistos em pacientes FC colonizados com cepas mucóides, não estão associados à eliminação da bactéria, indicando que o anticorpo para o antígeno mucóide, assim como anticorpos para muitos outros antígenos da *Pseudomonas aeruginosa*, não ajuda os pacientes FC a erradicar a bactéria do trato respiratório (PIER *et al.*, 1985a)

O alginato pode ligar-se também, na presença de cálcio, a glicoproteínas do muco, aumentando a elastância dinâmica e a viscosidade das secreções dos pacientes com FC, dificultando a sua eliminação com a tosse. A elastase e a protease bacterianas degradam a elastina e o colágeno, contribuindo para aumentar as lesões tissulares, assim como podem fragmentar as imunoglobulinas, tornando-as inativas. Além disso, fatores inibidores de cílios da *Pseudomonas aeruginosa* podem desregular os batimentos e destruir a ultra-estrutura dos cílios do epitélio respiratório. A exotoxina "A" é lesiva aos macrófagos pulmonares, enquanto que os pigmentos bacterianos (piocianinas) diminuem a proliferação linfocitária. Os antígenos da *Pseudomonas aeruginosa* estimulam a produção de anticorpos da subclasse IgG2 e com isso dificultam a fagocitose mediada pelas opsoninas.

Devido à colonização o organismo irá produzir diversas linfocinas com ativação de células inflamatórias, desenvolverá uma reação inflamatória do tipo III, com produção de complexos antígeno-anticorpo e ativação de complemento. Haverá afluxo de inúmeros neutrófilos no local da infecção, com liberação de enzimas lisossomais e radicais de oxigênio, finalizando com lesões citotóxicas e estruturais de proteínas. A intensa atividade proteolítica local vai promover a destruição das paredes brônquicas, resultando na instabilidade mecânica das vias aéreas (ROZOV, 1999).

1.7.3. *Burkholderia cepacia*

A infecção por esta bactéria ocorre numa fase mais tardia da vida dos pacientes e constitui um grave problema terapêutico. Em geral acomete os mais graves, com predomínio em meninas adolescentes e pode evoluir como uma infecção pulmonar fulminante, freqüentemente fatal, devido à alta resistência desse germe a diversos antibióticos. Às vezes, esta bactéria pode persistir nas vias aéreas, sem danos aparentes, por longos períodos.

ISLES *et al.* (1984) descreveram que a infecção por *Burkholderia cepacia*, no “Hospital for Sick Children”, do Canadá, foi associada a maior perda de função pulmonar quando comparada com *Pseudomonas aeruginosa*, acarretando uma síndrome clínica caracterizada por febre alta, falência respiratória progressiva, leucocitose e velocidade de hemossedimentação elevada, descrita em oito pacientes, com mortalidade de 62%. JONES, DODD, WEBB (2001) demonstraram que a colonização por esta bactéria diminui a sobrevida em uma década quando comparada aos pacientes infectados apenas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Três modelos clínicos distintos foram observados em pacientes FC infectados por *Burkholderia cepacia*:

- 1) Portadores assintomáticos exclusivos da bactéria ou em associação com *Pseudomonas aeruginosa*.
- 2) Deterioração progressiva em meses, com febre recorrente, perda de peso e repetidas admissões hospitalares.
- 3) Deterioração rápida, freqüentemente fatal, em pacientes moderadamente afetados.

Há temor em relação a essa bactéria na comunidade FC, pois ela é particularmente contagiosa e virulenta, sendo também raramente erradicada do trato respiratório, mesmo com antibioticoterapia apropriada.

1.7.4. Outras Bactérias

Várias outras bactérias foram isoladas de pacientes com FC. Dentre elas destacamos:

- ✓ *H. influenzae.*
- ✓ *S. maltophilia.*
- ✓ *E. coli.*
- ✓ *Klebsiella sp.*
- ✓ *Proteus sp.*
- ✓ *Serratia sp.*

1.7.5. Outros agentes

Os outros agentes capazes de infectarem as vias aéreas dos fibrocísticos são:

- ✓ Vírus: são responsáveis por 20 a 30% das reagudizações e levam a significativa deterioração da função pulmonar. Dentre os vírus os de maior destaque são o vírus respiratório sincicial e o influenza A.
- ✓ Fungos.
- ✓ Micobactérias atípicas.

1.8. TRATAMENTO

Devido ao caráter multissistêmico da doença o tratamento deve ser realizado em um centro de referência para permitir uma abordagem multidisciplinar. Deve ser estabelecido um programa de tratamento vigoroso e contínuo, visando a profilaxia das infecções e das complicações.

O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível e deve ser individualizado, levando-se em conta os órgãos acometidos e a gravidade de cada caso. O tratamento precoce tem como objetivo retardar a progressão das lesões pulmonares, melhorando o prognóstico e aumentando a sobrevida.

Contemplar os vários órgãos acometidos, bem como aspectos psicológicos e socioeconômicos são os objetivos do tratamento e incluem:

- Educação continuada da criança e dos pais em relação à doença.
- Profilaxia das infecções com um programa vacinal completo.
- Detecção e controle precoce da infecção pulmonar.
- Fisioterapia respiratória e melhora da obstrução brônquica.
- Correção da insuficiência pancreática exócrina.
- Apoio nutricional, com orientações em relação à dieta e suplementação de vitaminas.
- Monitoramento da progressão da doença.
- Monitoramento de possíveis complicações.
- Aconselhamento genético familiar.
- Apoio psicológico para o paciente e familiares.
- Apoio socioeconômico, com fornecimento das medicações obtidas através de fundações de apoio ao paciente FC, pois devido ao elevado preço das medicações, estas são inacessíveis para a maioria da população.
- Informação para os pacientes e familiares dos recentes avanços, tentando que estes mantenham, na medida do possível, uma atitude otimista em relação à doença.

1.8.1. Profilaxia e tratamento da doença pulmonar

Desde o diagnóstico o paciente deve iniciar uma série de cuidados em relação à doença pulmonar, citados a seguir:

- Atividade física com treinamento regular de alguma modalidade esportiva, escolhida pela criança, mas preferencialmente uma atividade considerada aeróbica.
- Programa de Fisioterapia Respiratória, com sessões realizadas por profissionais da área e outras domiciliares realizadas pela pessoa responsável pelo paciente.
- Fluidificação das secreções, através do incentivo de ingesta hídrica adequada e em alguns casos utilização de agentes mucolíticos.
- Inaloterapia com o objetivo de promover broncodilatação quando necessário.
- Tratamento das exacerbações infecciosas.
- Oxigenioterapia quando necessário.

A seguir serão detalhados cada um dos aspectos implicados na terapêutica da doença pulmonar.

1.8.1.A. Fisioterapia respiratória:

Devem ser utilizadas técnicas convencionais e modernas. Desta forma, dependendo de cada paciente e de seu estado atual, bem como da presença ou não de exacerbações, poderão ser utilizadas técnicas de drenagens posturais, manobras para tosse assistida, percussões, compressões e vibração mecânica. Nos pacientes mais velhos, deve ser estimulada a técnica de autopercussão, tosse espontânea, uso de Flutter, técnicas de expiração forçada e de ciclo ativo da respiração, correção de postura e treinamento da musculatura inspiratória. Dentre essas novas terapias destaca-se o Flutter, que em alguns estudos apresentou melhores resultados quando comparado à fisioterapia convencional (DAVIS, DRUMM, KONSTAN, 1996; GORDON *et al.*, 1999).

1.8.1.B. Mucolíticos:

Entre os mucolíticos tradicionais o mais utilizado é a N-Acetil-Cisteína. Pode ser utilizado em complicações respiratórias como atelectasias e impactação mucóide.

Entre as novas drogas, tem sido muito utilizada a Deoxiribonuclease I recombinante humana (Dornase Alfa), que leva a hidrólise do DNA extracelular, reduzindo significativamente a viscosidade do muco. FURUYA *et al.* (2001) demonstraram que sua utilização leva à melhora clínica e da função pulmonar e OLLENDORF *et al.* (2000) evidenciaram que a terapêutica com Dornase Alfa reduz os custos totais de tratamento a longo prazo para os pacientes FC.

KING *et al.* (1997) realizaram um estudo *in vitro* comparando o efeito sobre o muco da utilização de Dornase Alfa, solução salina hipertônica (3%), que é um fluidificante das secreções, e a combinação destas. Concluíram que o melhor efeito sobre a capacidade de “clearance” do muco pela tosse ocorre quando estas substâncias são utilizadas em conjunto.

1.8.1.C. Broncodilatadores:

Geralmente são utilizados os Beta2-agonistas e os bloqueadores colinérgicos. A resposta a essas medicações é muito individual, havendo inclusive casos onde seu uso é danoso para o paciente. Desta forma, deve-se avaliar quais pacientes se beneficiam de sua utilização. Em geral são utilizados antes das sessões de fisioterapia respiratória para dilatar as pequenas vias aéreas e facilitar o *clearence* do muco. ZIEBACH *et al.* (2001) demonstraram a eficiência da utilização de Beta2-agonistas para pacientes FC, mas relataram que a associação desta medicação com bloqueadores colinérgicos não leva a benefícios adicionais.

1.8.1.D. Agentes antiinflamatórios:

Corticosteróides: Sua eficácia para tratar a inflamação pulmonar na FC tem sido controversa. AUERBACH *et al.* (1985) demonstraram que os corticosteróides sistêmicos em terapia de longo prazo conseguiam retardar a deterioração pulmonar. Um estudo multicêntrico subsequente, coordenado por EIGEN *et al.* (1995), porém, revelou que os efeitos colaterais de uma dose de 2mg/Kg em dias alternados não justificavam seu benefício, por outro lado os autores sugeriram que uma dose de 1mg/Kg em dias alternados, por um período de 24 meses, seria benéfico para pacientes com doença pulmonar leve a moderada. DEZATEUX *et al.* (2000) realizaram uma meta análise da utilização de corticosteróides inalatórios em pacientes FC, incluindo 9 trabalhos e 266 sujeitos, e concluíram que não existe evidência que sua utilização traga benefícios. OERMANN *et al.* (1999) analisando 8803 pacientes de diversos centros para tratamento de FC nos Estados Unidos, referem que 5% recebem corticosteróides orais e 12% recebem corticosteróides inalatórios.

Antinflamatórios não hormonais: Devido aos efeitos colaterais dos corticosteróides a longo prazo, outros agentes antiinflamatórios têm sido estudados. Um estudo de KONSTAN *et al.* (1995) utilizando altas doses de Ibuprofeno, demonstrou uma redução significativa no declínio da função pulmonar comparado com o grupo-controle, após um período de 4 anos. Segundo OERMANN *et al.* (1999) em uma população de 8803 pacientes de diversos centros para tratamento de FC nos Estados Unidos, 8% estão em uso regular de Ibuprofeno.

1.8.1.E. Drogas moduladoras do transporte eletrolítico:

Algumas drogas como a ATP (Trifosfato de Adenosina) e UTP (Trifosfato de Uridina) atuam na via aérea humana aumentando a concentração intracelular do cálcio e, desta forma, ativam a condução do cloro por via alternativa (KUHN, SAMUELSON, WILLIAMS, 1995; DAVIS *et al.*, 1996).

O Amiloride, um diurético, quando administrado por via inalatória, bloqueia a reabsorção de sódio aumentando sua concentração e, conseqüentemente, a de água na luz da via aérea, diminuindo a viscosidade da secreção. Um estudo piloto com Amiloride aerossolizado foi efetivo em reduzir a taxa de declínio da função pulmonar, porém uma extensa triagem não confirmou esse resultado (KUHN *et al.*, 1995; DAVIS *et al.*, 1996).

1.8.1.F. Antiproteases:

A utilização de Alfa1-Protease derivada do plasma, liberada por aerossol na dose de 1,5 a 3,0 mg/Kg, 2 vezes por dia por uma semana, suprimiu a elastase ativa do fluido epitelial e reverteu o efeito inibitório do fluido epitelial na lise das *Pseudomonas* por neutrófilos (KUHN *et al.*, 1995; DAVIS *et al.*, 1996). Essa terapêutica, porém, não é disponível comercialmente em nosso meio.

1.8.1.G. Antibioticoterapia:

Sabe-se que a *Pseudomonas aeruginosa*, cepa mucóide e não mucóide e o *Staphylococcus aureus*, são responsáveis por praticamente 70% das reagudizações (COREY *et al.*, 1984; BAUERFEIND *et al.*, 1987); desta forma frente as reagudizações a terapia deve ser dirigida contra esses dois agentes enquanto se aguarda pelo resultado das culturas.

As drogas mais utilizadas para pacientes internados são então Oxacilina, Aminoglicosídeos e Cefalosporinas de terceira geração com ação contra *Pseudomonas*. Para pacientes ambulatoriais tem sido empregada com bastante sucesso a Ciprofloxacina.

Em relação ao *S. aureus* e ao *H. influenzae*, estes devem ser sempre erradicados, independente do quadro clínico do paciente (HOIBY, 1982).

Por outro lado, sabe-se que a erradicação da *P. aeruginosa* poucas vezes é possível, e esta irá permanecer colonizando as vias aéreas do paciente (HOIBY, 1982). Existe uma controvérsia atual em relação ao benefício de internações programadas para descolonização quando comparado ao tratamento apenas das reagudizações. O centro de tratamento de FC da Dinamarca preconiza tratamento supressivo bacteriano trimestral,

justificado por trabalhos que demonstraram retardo da infecção crônica, melhor função pulmonar e maior sobrevida (HOIBY, 1982; VALERIUS, KOCH, HOIBY, 1991). Outro trabalho porém, realizado por ELBORN *et al.* (2000), não mostrou vantagens de descolonizações programadas em relação ao tratamento sintomático para pacientes colonizados por *P. aeruginosa*. Uma das dificuldades de se analisar o melhor tratamento das exacerbações, reside no fato dos critérios de diagnóstico de exacerbação pulmonar ser variável entre os diferentes centros de FC, conforme demonstrado por DAKIN *et al.* (2001).

1.8.1.H. Oxigenioterapia:

A oxigenioterapia deve ser indicada nos quadros de reagudizações sempre que necessário, tendo-se o cuidado de não induzir retenção de CO₂ por hipoventilação, o que pode ocorrer nesses pacientes. A utilização de oxigênio também deve ser indicada para uso domiciliar naqueles pacientes que apresentarem hipoxemia crônica, sempre nas menores concentrações possíveis. Segundo a “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” (1997), deve ser indicada oxigenioterapia domiciliar para pacientes com uma das seguintes condições:

- Durante o dia: PaO₂ < 55 mmHg ou PaO₂ < 59 mmHg se acompanhado de edema ou hematócrito > 55% ou onda *p-Pulmonale* no eletrocardiograma.
- Durante a noite: saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio < 90% por mais que 10% do tempo.
- Durante atividade física: saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio < 90%.

A utilização de oxigênio para estes pacientes com hipoxemia crônica apresenta grandes vantagens, pois diminui a resistência vascular pulmonar, retardando o aparecimento de *cor pulmonale*, reverte a policitemia e aumenta a tolerância ao exercício, aumentando então a sobrevida e a qualidade de vida (“CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION”, 1997).

1.8.1.I. Terapia gênica:

A FC é uma das doenças com maiores possibilidades de serem tratadas com sucesso através da terapia gênica, pois seu defeito está localizado em um único gen. Além disso, sabe-se que apenas 10% dos níveis normais de CFTR são suficientes para prevenir a doença pulmonar.

Atualmente estão em estudos vetores virais e não virais (KUHN *et al.*, 1995; DAVIS *et al.*, 1996), mas como relatado por ALTON & KITSON (2000) os resultados até agora não têm sido animadores.

1.8.1.J. Transplante pulmonar:

Os pacientes FC com doença pulmonar, têm como última opção terapêutica a realização de transplante pulmonar. Em alguns grandes centros verificou-se uma taxa de sobrevida de 85% no primeiro ano e 67% no segundo ano após realização de transplante pulmonar duplo. Nos primeiros 6 meses as principais causas de óbito são infecções e rejeição aguda, numa fase mais tardia a principal complicação é o desenvolvimento de bronquiolite obliterante. (MALLORY, 1996). AURORA *et al.* (2000) referem que em uma população de 181 pacientes FC que tiveram indicação de transplante pulmonar, a sobrevida mediana sem transplante após esta indicação foi de 1,9 anos, denotando a gravidade destes casos.

1.8.2. Tratamento da insuficiência pancreática

Segundo HOFFMAN, ISEMBERG, POWELL (1987), 85% dos pacientes com FC apresentam produção de lipase menor que 2% dos valores máximos, resultando em má digestão de lipídeos e proteínas e afetando, minimamente, a digestão de carboidratos. A insuficiência pancreática deve ser tratada com reposição de enzimas, disponíveis em microesferas encapsuladas e com revestimento ácido resistente para evitar a destruição pelo ácido gástrico e liberar as enzimas no intestino, onde o pH é propício para sua atividade.

Em geral calcula-se 500U e 1500U de lipase por kg de peso, respectivamente em pequenas e grandes refeições. As doses devem ser ajustadas individualmente, em função da ingestão, resposta clínica, ganho ponderal e perdas fecais de gordura, são observadas grandes variações nas necessidades enzimáticas, conforme o grau de insuficiência, o conteúdo da dieta e o apetite da criança. Apesar da suplementação a esteatorréia não consegue ser totalmente controlada, mas uma razoável digestão e, conseqüentemente, absorção são alcançadas, melhorando o estado nutricional do paciente.

Como adjuvante para a atuação da lipase, quando doses de 1000U a 2000U de kg de peso por refeição não controlam os sintomas, podem ser utilizados inibidores da secreção de ácido gástrico como os bloqueadores H2 (DODGE & MACPHERSON, 1995; BOROWITZ, GRAND, DURIE, 1995).

Devem ser evitadas doses muito altas de enzimas pois estas têm sido associadas com estenose de cólon, provavelmente decorrente de colite crônica induzida pelas enzimas no cólon distal (SMITH, VAN VELZEN, SMITH, 1994; BOROWITZ *et al.*, 1995; DODGE & MACPHERSON, 1995; SCHARZEMBERG *et al.*, 1995).

1.8.3. Tratamento da deficiência nutricional

A nutrição em pacientes FC está comprometida devido à combinação de:

- Demanda calórica basal aumentada.
- Aumento da demanda calórica pela doença pulmonar crônica.
- Dificuldade em manter um balanço calórico positivo devido à má absorção decorrente da insuficiência pancreática.
- Anorexia devido à inflamação ativa pulmonar.

Desta forma a dieta do paciente FC deve ser livre, com elevado teor de gordura e com acréscimo de sal; em geral preconiza-se uma oferta calórica de 30 a 50% acima das recomendações diárias para a idade. Caso o paciente não consiga ingerir calorias alimentares suficientes, devem ser indicados suplementos alimentares orais. Alguns deles necessitarão de suplementos alimentares apenas nos quadros de exacerbações pulmonares. Não havendo resposta favorável em relação ao ganho de peso, deve ser considerada a utilização de sonda nasogástrica (SHEPHERD, HOLT, THOMAS, 1986) e em alguns casos até a realização de gastrostomia (BOLAND *et al.*, 1986).

A insuficiência pancreática predispõe à má absorção de vitaminas lipossolúveis e podem ocorrer deficiências sintomáticas, baixos níveis séricos de vitaminas A, E e D são freqüentemente encontrados (KELLEHER, 1987; PETERS & ROLLES, 1993). Desta forma deve ser dada especial atenção à reposição destas vitaminas. Além disso, pode ser necessária a suplementação de complexo B nos pacientes com queilite e nos submetidos à antibioticoterapia.

A perda de sal pode ocorrer de maneira aguda ou crônica. De forma aguda o que ocorre é a desidratação hiponatrêmica nas épocas de calor, com febre ou durante exercícios físicos, também denominada 'prostração ao calor' ou 'síndrome da depleção de sal'; esta situação deve ser prevenida com a administração adicional de sal nos períodos críticos, principalmente em lactentes e pré-escolares. A depleção crônica caracteriza-se por hiponatremia, hipocloremia e alcalose metabólica nas crianças com anorexia e hipodesenvolvimento, devendo-se então orientar solução oral de hidratação ou comida mais salgada.

Cabe lembrar que a desnutrição está claramente associada à deterioração da função pulmonar (KEREM *et al.*, 1990a), além de levar a um defeito na imunidade sistêmica, principalmente na imunidade celular, aumentando a chance de infecções pulmonares até mesmo em indivíduos saudáveis (MARTIN, 1987). Desta forma em termos de melhorar o aspecto nutricional torna-se necessária uma terapia pulmonar rigorosa. É fundamental uma melhor compreensão da relação destes dois fatores para a abordagem adequada dos pacientes e uma melhor sobrevida (ELBORN & BELL, 1996).

1.9. COMPLICAÇÕES

1.9.1. Polipose nasal

A fisiopatologia ainda é desconhecida. A incidência varia de 6 a 36% (STERN, BOAT, WOOD, 1982a; DAVID, 1986) sendo mais comum na adolescência mas podendo ocorrer a partir dos 2 anos de idade e ser a primeira manifestação da doença (RAMSEY & MARSHALL, 1995). O tratamento é difícil, foram tentados corticóides tópicos e sistêmicos, anti-histamínicos e descongestionantes, sempre com eficiência pequena. Nos casos em que é indicada cirurgia, há recorrência em 60% das vezes (CROCKETT, MCGILL, HEALY, 1987; HUI, GAFFNEY, CRYSDALE, 1995).

1.9.2. Bronquectasias

Fazem parte da evolução natural da doença e em geral são difusas, não permitindo uma conduta cirúrgica. Em um grupo reduzido de pacientes, as bronquectasias podem ocorrer de forma localizada e, às vezes, esses pacientes apresentam sintomas desproporcionais ao quadro pulmonar global, devendo então ser considerada a ressecção cirúrgica do lobo afetado. Com uma avaliação adequada e terapia pré e pós operatória a morbidade e mortalidade da cirurgia são baixas. Com a cirurgia há uma melhora dos sintomas mas ainda não se sabe se altera o prognóstico a longo prazo (MACLUSKY & LEVISON, 1990).

1.9.3. Atelectasia

A atelectasia laminar é um achado comum na FC, porém o colapso de um lobo inteiro ocorre em menos de 5% dos casos. O lobo médio é o mais acometido. O tratamento se baseia em antibioticoterapia quando necessário e intensa fisioterapia, quando não há sucesso recorre-se à broncoscopia e lavagem bronco-alveolar (MACLUSKY & LEVISON, 1990).

1.9.4. Pneumotórax

A frequência do pneumotórax aumenta com a idade (PENKETH, KNIGHT, HODSON, 1982) e é de aproximadamente 19% em pacientes acima de 13 anos. Quando o pneumotórax é pequeno a conduta deve ser expectante (10 a 15% dos casos), se for maior deve-se realizar drenagem pleural sob selo d'água. A recorrência após drenagem é de 50 % (MCLAUGHLIN, MATTHEWS, STRIEDER, 1982), desta forma a tendência atual é realizar pleurodese após o primeiro episódio. Esta decisão deve porém ser individualizada pois a pleurodese dificulta muito um possível transplante pulmonar futuro.

1.9.5. Hemoptise

As áreas de bronquectasias têm o epitélio ciliado progressivamente substituído por epitélio estratificado com áreas de tecido de granulação. Estas áreas podem ser traumatizadas pelos paroxismos de tosse e levar a hemoptise. Episódios de pequenas hemoptises ocorrem em até 60% dos pacientes acima de 18 anos (SANT'AGNESE & DAVIS, 1979). O tratamento é dirigido para a doença pulmonar com administração de antibióticos apropriados e correção de eventuais coagulopatias. A utilização de anti-inflamatórios não hormonais deve ser descontinuada e a fisioterapia deve ser suspensa até que o sangramento cesse. Pacientes com áreas grandes de bronquectasias estão sujeitos à hemoptise maciça, o que ocorre em 5 a 7% dos pacientes (PORTER, VAN EVERY, ANTHRACITE, 1983). Nestes casos o tratamento de escolha é a arteriografia e embolização do vaso acometido.

1.9.6. *Cor pulmonale*

A inflamação pulmonar progressiva e a hipóxia associada levam a uma remodelação vascular pulmonar. Conseqüentemente ocorre hipertensão pulmonar, o que leva a *cor pulmonale*. A insuficiência cardíaca congestiva franca é sinal de prognóstico grave com sobrevida calculada em 8 meses. O tratamento baseia-se na restrição de líquidos e de sal, diuréticos, oxigênio e digitálicos (MOSS, 1982).

1.9.7. Aspergilose broncopulmonar alérgica

A incidência desta complicação parece ser maior em pacientes com FC. Cinquenta por cento dos pacientes apresentam positividade para os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, precipitinas e cultura para *Aspergillus fumigatus*, porém apenas 10% apresentam sintomas devido à Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (NELSON, COLLERAME, SCHWARTZ, 1979). O tratamento é realizado com corticoterapia de longa duração, pelo menos 3 meses.

Segundo MASTELLA *et al.* (2000) dados do “EPIDEMIOLOGIC REGISTRY OF CYSTIC FIBROSIS”, em uma casuística de 12447 pacientes FC de 224 centros de tratamento desta doença em 9 países europeus, a incidência de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica foi de 7,8%, variando de 2,1% na Suécia a 13,6% na Bélgica. Estes autores referem também que a presença desta doença estava associada a uma diminuição no VEF1, aumento da colonização bacteriana, pneumotórax e deficiência nutricional.

1.9.8. Osteoartropatia pulmonar hipertrófica

Ocorre em 2 a 7% dos pacientes e consiste na tríade de artrite, baqueteamento digital e periosteíte com neoformação óssea periosteal. Os ossos longos são mais freqüentemente envolvidos. Sua ocorrência está diretamente relacionada com a gravidade da doença pulmonar e desta forma ocorre geralmente em pacientes mais velhos. O tratamento é sintomático através de drogas anti-inflamatórias não hormonais (PHILLIPS & DAVID, 1986).

1.9.9. Refluxo gastroesofágico

A incidência de refluxo gastroesofágico parece estar aumentada na FC, porém é difícil estimar a sua freqüência devido à sobreposição de seus sintomas com as manifestações pulmonares da própria FC. A incidência de RGE em pacientes FC varia de

25% (SCOTT, OLOUGHLIN, GALL, 1985) a 81% (CUCCHIARA, SANTAMARIA, ANDREOTTI, 1991). HEINE *et al.* (1998) relatam que 19,2% dos pacientes FC menores que 6 meses apresentam refluxo gastroesofágico.

CUCCHIARA *et al.* (1991) referem que a obstrução brônquica que ocorre na FC resulta em um aumento da pressão negativa intra torácica e aumento da pressão positiva intra abdominal, favorecendo o RGE. Estes autores referem que um dos aspectos mais intrigantes na relação entre RGE e FC é o fato do RGE melhorar com a idade enquanto a sintomatologia respiratória se agrava. Os pacientes com RGE e FC podem ser divididos em 3 grupos:

- Pacientes com FC e RGE não relacionados entre si.
- Pacientes FC com doença pulmonar favorecendo o RGE.
- Pacientes FC que apresentam RGE que agrava a sintomatologia respiratória.

A maioria dos pacientes responde ao tratamento clínico (FEIGELSON, 1987), estando a cirurgia reservada para os casos mais complicados.

1.9.10. Pancreatite

Os pacientes com função pancreática residual podem apresentar pancreatites recorrentes (SHWACHMAN, LEBENTHAL, KHAW, 1975). O diagnóstico pode ser difícil, pois a dor abdominal é comum na FC devido a outras causas. O tratamento é realizado com hidratação parenteral, sonda naso-gástrica e analgesia. A pancreatite pode ser recorrente, mas deixa de ocorrer quando não há mais função pancreática.

1.9.11. Síndrome da obstrução intestinal distal

Ocorre em 10 a 20% dos pacientes mais velhos (RUBINSTEIN, MOSS, LEWISTON, 1986). A etiologia não é conhecida mas parece resultar de uma combinação de insuficiência pancreática, secreções intestinais anormais com muco com aderência aumentada e desordens da motilidade intestinal levando à estase fecal (DURIE, KOPELMAN, COREY, 1988). O tratamento é realizado com N-acetil-cisteína através de enemas e via oral e com a administração de 5 a 6 litros de uma solução para lavagem intestinal contendo polietilenoglicol dado via oral ou através de sonda nasogástrica.

1.9.12. *Diabetes mellitus*

Até 40% dos pacientes apresentam intolerância à glicose, com níveis elevados de hemoglobina glicosilada (STUTCHFIELD, O'HALLORAN, TEALE, 1987), enquanto a incidência de diabetes mellitus é de 7% (FINKELSTEIN, WIELINSKI, JEHANNE, 1988). O tratamento é realizado com insulina e geralmente é de fácil controle, sendo que não devem ser adotadas medidas dietéticas devido aos problemas nutricionais associados à FC.

1.10. PROGNÓSTICO

O prognóstico individual varia conforme herança genética, sexo, gravidade clínica e depende basicamente da doença pulmonar e da idade em que se fez o diagnóstico. Os pacientes que apresentam a mutação $\Delta F508$ na sua forma homozigótica têm, em geral, um prognóstico pior pois esta associa-se com insuficiência pancreática, doença pulmonar mais grave, declínio anual do VEF1 mais acentuado e colonização precoce com *Pseudomonas aeruginosa* (MICKLE & CUTTING, 2000). Por outro lado, PARAD *et al.* (1999), em recente trabalho, referiram que as manifestações pulmonares na FC são fortemente influenciadas pela colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e pelo estado imunológico e apenas levemente pelo tipo de mutação.

Um dos fatores que tem sido apontado por diversos autores como de melhora do prognóstico é o atendimento sistematizado dos pacientes em centros especializados em FC, como é o caso do trabalho de COLLINS *et al.* (1999) que demonstrou um crescimento pondero-estatural normal nos pacientes acompanhados em centros especializados, em contraste com um crescimento deficiente naqueles seguidos fora dos grandes centros.

Com a melhor compreensão da doença, o prognóstico dos pacientes FC tem melhorado de forma contínua. Na década de 30, quando a doença foi descrita por Dorothy Andersen, 80% das crianças com FC morriam no primeiro ano de vida. Segundo MACLUSKI & LEVISON (1990), nos Estados Unidos, a sobrevida mediana aumentou de 1 ano em 1940, para 20 anos em 1980, e segundo FITZSIMMONS (1993), chegou a 28 anos na década de 90. Atualmente considera-se que a expectativa de vida para os pacientes que nascem com FC é de 40 anos (ELBORN, SHALE, BRITTON, 1991; DOULL, 2001). Além disso, segundo SCHIDLOW (1993), analisando dados da “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION”, o número de pacientes acima de 18 anos quadruplicou entre 1969 e 1990. Felizmente esses índices não param de melhorar e considera-se atualmente que a sobrevida dos pacientes FC aumenta em um ano a cada ano que passa.

Apesar destes dados estimulantes sabe-se que 15 a 20% dos pacientes FC nos Estados Unidos e Canadá morrem antes de completar 10 anos de vida (COREY & FAREWELL, 1996).

Em 1989 havia ainda um grande contraste entre a sobrevida mediana de pacientes FC nos Estados Unidos e no Canadá, que era de 27 e 30 anos respectivamente e na América Latina onde era de apenas 6 anos (MACRI *et al.*, 1991). Segundo REIS, CAMARGOS, ROCHA (1998), em Minas Gerais a sobrevida média no início da década de 90 era de 12,6 anos. Isto demonstra uma diferença de quase 20 anos em relação aos índices dos Estados Unidos e Canadá.



2. JUSTIFICATIVA

A Fibrose Cística teve grande parte de sua fisiopatologia compreendida recentemente e vem apresentando avanços rápidos em seu manejo clínico. Com isso tem ocorrido diminuição acentuada em sua morbidade e aumento da sobrevida nos últimos anos.

O presente trabalho foi realizado para avaliar clínica e laboratorialmente nossos pacientes e comparar os dados com os da literatura, identificando a presença de características peculiares. Compreender e analisar essas características será útil para melhorar e padronizar a assistência, além de possibilitar a avaliação dos impactos de diferentes terapêuticas.

Considero um privilégio participar deste momento histórico de estudos da FC, no qual seu entendimento e novas descobertas terapêuticas refletem-se de maneira evidente na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes.

Envolver-se na pesquisa de uma doença, cujo entendimento é recente, torna-se extremamente gratificante e fornece o incentivo e entusiasmo necessários para tentar cada vez mais avançar em sua compreensão, contribuindo assim para que os pacientes e seus pais tenham uma vida melhor.



3. OBJETIVOS

1. Descrever as características clínicas, laboratoriais e radiográficas de pacientes fibrocísticos acompanhados na última década do século XX no Ambulatório de Fibrose Cística do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).
2. Verificar se existe associação entre as características clínicas, laboratoriais e radiográficas de pacientes FC e a mutação $\Delta F508$.
3. Verificar se existe associação entre as características clínicas, laboratoriais e radiográficas de pacientes FC e a gravidade da doença medida pelo escore de Shwachman.



4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo e de corte transversal dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Fibrose Cística (FC) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), que tiveram atendimento entre julho de 1990 e julho de 2000, procurando documentar as características clínicas e laboratoriais e a gravidade da doença, conforme protocolo anexo (Anexo I).

4.2. SUJEITOS

Todos os pacientes atendidos pelo menos uma vez no Ambulatório de FC do Hospital de Clínicas da Unicamp entre julho de 1990 e julho de 2000 foram selecionados para o estudo.

4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes que realizaram pelo menos uma consulta no Ambulatório de FC no período descrito acima e que tiveram o diagnóstico de FC confirmado por história clínica compatível e pelo menos dois testes do suor com valores de cloro igual ou maior que 60 mEq/L ou pela identificação de duas mutações para FC. Também foram incluídos cinco pacientes que, apesar de terem dosagem de cloro no suor normal, apresentavam história clínica fortemente sugestiva de FC, tiveram uma mutação para FC identificada e apresentavam colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa*.

4.4. COLETA DE DADOS

Os pacientes que estavam em acompanhamento entre julho de 1999 e julho de 2000 foram consultados e examinados pelo autor. Aqueles que perderam acompanhamento ou foram a óbito antes de julho de 1999 tiveram os dados coletados de seus prontuários.

4.5. TAMANHO DA AMOSTRA

Como o estudo foi descritivo não houve necessidade de calcular o tamanho da amostra. Tomou-se o cuidado de identificar todos os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, e desta forma, foram analisados 104 pacientes.

4.6. VARIÁVEIS

Foram consideradas as seguintes variáveis:

4.6.1. Características demográficas:

4.6.1.A. Sexo: masculino ou feminino.

4.6.1.B. Raça: caucasóide, negróide ou mongolóide.

4.6.1.C. Consangüinidade entre os pais: presente ou ausente até a segunda geração.

4.6.1.D. Presença de irmãos com FC: sim ou não.

4.6.2. Idades estudadas:

4.6.2.A. Idade no início dos sintomas: idade, em meses, referida ao início dos sintomas, fossem estes pulmonares ou digestivos.

4.6.2.B. Idade no diagnóstico: idade, em meses, na ocasião do diagnóstico no primeiro teste de suor alterado.

4.6.2.C. Idade no óbito: idade, em meses, por ocasião do óbito.

4.6.3. Características clínicas:

4.6.3.A. Comprometimento pulmonar: presente ou ausente. Foi considerado presente quando o paciente apresentava sintomas respiratórios como tosse ou sibilância por um período superior a três meses ou antecedente de três ou mais episódios de pneumonia confirmados por exame radiográfico. Foi também considerado presente quando o paciente apresentava alteração radiográfica por mais de três meses. Desta forma seguimos os critérios para definição de pneumopatia crônica adotados por ROZOV (1999).

4.6.3.B. Comprometimento digestivo: presente ou ausente. Foi considerado presente quando o paciente apresentava um processo diarreico com duração superior a 30 dias (SDEPANIAN & FAGUNDES-NETO, 2001).

4.6.3.C. Antecedente de íleo meconial: presente ou ausente. Definido como episódio de obstrução intestinal aguda, no período neonatal, confirmada por médico e com necessidade de intervenção cirúrgica.

4.6.3.D. *Diabetes Mellitus*: presente ou ausente. Presente quando o paciente apresentava dois resultados de glicemia de jejum acima de 126 mg/dl (DUALIBI, 2001).

4.6.3.E. Medidas antropométricas:

4.6.3.E.1. Peso: massa corporal em quilogramas, considerado o valor da primeira consulta e o da consulta mais recente.

4.6.3.E.2. Estatura: altura ou comprimento do paciente em centímetros, considerado o valor da primeira consulta e o da consulta mais recente.

4.6.3.E.3. Percentil de peso segundo idade e sexo: utilizado o gráfico de MARCONDES (1971) para crianças de até 12 anos e o de MARQUES (1982) para pacientes acima dessa idade.

4.6.3.E.4. Percentil de estatura segundo idade e sexo: utilizado o gráfico de MARCONDES (1971) para crianças de até 12 anos e o de MARQUES (1982) para pacientes acima dessa idade.

4.6.4. Características laboratoriais:

4.6.4.A. Dosagem de cloro no suor: considerado o valor de cloro mais elevado.

4.6.4.B. Saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio: considerada a saturação de oxigênio em ar ambiente quando o paciente não se encontrava em período de exacerbação infecciosa.

4.6.4.C. Cultura de escarro: pesquisado colonização para *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* mucosa e *Burkholderia cepacia*. Foram considerados colonizados os pacientes que apresentaram três amostras de escarro positivas num período de três meses ou mais e intervalo inferior a seis meses entre as amostras, de forma semelhante a outros autores (WILMOTT *et al.*, 1985). Em relação à *Burkholderia cepacia*, uma única cultura positiva de escarro já era levada em consideração, uma vez que uma colonização inicial já pode estar associada à deterioração na evolução da doença.

4.6.4.D. Balanço de gordura nas fezes: normal ou alterado. Era considerado alterado quando o paciente apresentava dosagem de gordura nas fezes com sobrecarga acima de 2g/dia até 12 anos ou 5g/dia se maior que 12 anos.

4.6.5. Características radiográficas:

4.6.5.A. Radiografia de tórax: a radiografia de tórax foi analisada para se verificar o escore de Schwachman, não sendo, portanto, analisada como parâmetro isolado.

4.6.5.B. Tomografia computadorizada de tórax: analisada para se verificar a presença ou ausência de bronquectasias.

4.6.5.C. Ultrassonografia abdominal: analisada para se verificar as dimensões e características do fígado.

4.6.6. Medidas de função pulmonar:

Espirometria: foram avaliados os seguintes parâmetros:

4.6.6.A. Capacidade Vital Forçada (CVF): expressa em litros e em porcentagem do previsto.

4.6.6.B. Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1): expresso em litros e em porcentagem do previsto.

4.6.6.C. VEF1 / CFV: Índice de Tiffeneau, expresso em número absoluto.

4.6.6.D. Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da curva da CVF (FEF₂₅₋₇₅): expresso em litros por segundo e em porcentagem do previsto.

4.6.6.E. Pico de Fluxo Expiratório (PFE): expresso em litros por segundo e em porcentagem do previsto.

4.6.7. Características genéticas:

Foram pesquisadas as seguintes mutações: Δ F508, G542X, N1303K, G551D, R553X e W1282X.

4.6.8. Escore de schwachman:

Utilizado para avaliar a gravidade do quadro clínico. Este escore avalia a atividade física, o exame físico, a nutrição e o quadro radiológico. Para cada item a pontuação máxima é de 25 pontos e quanto menor o valor do escore, pior o quadro clínico do paciente. O escore é graduado em excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), moderado (41-55) e grave (40 ou menos), conforme o número total de pontos (SCHWACHMAN & KULCZYCKI, 1958). O escore de Schwachman encontra-se no Anexo II.

4.6.9. Evolução no último ano de acompanhamento:

Foram consideradas as exacerbações infecciosas no último ano de acompanhamento, definidas como as ocasiões em que o paciente apresentou deterioração do quadro respiratório e necessitou tratamento com antibioticoterapia.

4.6.10. Tratamento atual:

4.6.10.A. Enzimas pancreáticas: em uso ou não.

4.6.10.B. Dornase Alfa: em uso ou não.

4.6.10.C. Fisioterapia Respiratória: realização ou não de sessões regulares de fisioterapia.

4.6.10.D. Oxigenioterapia domiciliar: Em uso ou não de suplementação de oxigênio domiciliar, independentemente do número de horas por dia.

4.6.10.E. Bepap: em uso ou não.

4.7. PROCEDIMENTOS

4.7.1. Dosagem de eletrólitos no suor:

O teste foi realizado através do estímulo do suor pela iontoforese com pilocarpina seguindo o método de GIBSON & COOKE (1959). O suor foi obtido através da estimulação com pilocarpina introduzida na pele por uma pequena corrente elétrica proveniente de um aparelho estimulador de iontoforese.

O exame realizou-se na face volar do antebraço direito do paciente. Uma gaze foi dobrada em quatro partes, embebida com solução de ácido sulfúrico 0,04N, e aplicada no terço proximal do antebraço. Outra gaze também dobrada, com solução de pilocarpina a 64 mg%, foi aplicada no terço distal. Sobre as gazes foram colocados os eletrodos negativo e positivo, respectivamente, ambos conectados aos pólos correspondentes do estimulador. O aparelho foi ligado e a corrente foi elevada lentamente, até atingir 5 mA, nível que foi mantido por 5 minutos. Foram então retiradas as gazes e os eletrodos e o antebraço foi lavado com água deionizada e secado com gaze. Na superfície em que foi introduzida a pilocarpina foi colocado um papel filtro pesado previamente. Sobre este foi colocado um retângulo de plástico, vedando-se os quatro lados com fita adesiva. Após 30 minutos de sudorese, o papel filtro foi retirado e pesado novamente. Num balão volumétrico de 10 ml adicionou-se água deionizada e colocou-se o papel filtro. A dosagem dos eletrólitos foi realizada com a solução obtida da lavagem do papel filtro. Foram considerados, no mínimo, 100 mg de suor para realizar a dosagem.

A concentração do cloro foi dosada por titulometria e a do sódio, através do método direto no fotômetro de chama. Os resultados foram expressos em mEq/l, após cálculos considerando-se a diluição. Os exames foram realizados no laboratório de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Unicamp.

4.7.2. Saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio:

A saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio foi mensurada através de oxímetro Ohmeda (BOC Group, U.S.A.). Foram considerados os valores obtidos quando o paciente não se encontrava em período de exacerbação infecciosa clínica. Para se definir se o paciente estava em período de exacerbação infecciosa foram utilizados os critérios sugeridos pela “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” (1997), que refere tratar-se de exacerbação quando o paciente apresenta:

- Aumento da frequência e duração da tosse.
- Aumento da produção de catarro ou alterações em sua coloração.
- Piora da dispnéia ou da fadiga.
- Febre.
- Diminuição da tolerância ao exercício.
- Diminuição do apetite.
- Abstenção escolar ou do trabalho.
- Hemoptise.
- Perda de peso.
- Piora da utilização da musculatura acessória.
- Aumento da frequência respiratória.
- Mudança na ausculta pulmonar.
- Taquicardia.

4.7.3. Cultura de escarro:

As culturas de escarro foram obtidas para identificação de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* mucosa e *Burkholderia cepacia*. As amostras foram semeadas em ágar chocolate, ágar sangue, ágar suplementado, meio de cultura Mac Conkey (específico para *Pseudomonas*) e tioglicolato. As cepas mucosas de *Pseudomonas aeruginosa* foram identificadas visualmente pela morfologia característica (presença de muco líquido). Não foram utilizados meios seletivos para *Burkholderia cepacia*.

4.7.4. Balanço de gordura nas fezes:

O balanço de gordura nas fezes foi realizado através da ingestão de 5 gramas de gordura por quilograma de peso por dia, até no máximo 50 gramas por dia, durante cinco dias. As fezes das últimas 72 horas foram coletadas e depois pesadas. A seguir a gordura foi dosada pelo método de VAN DER KAMER (1949) no laboratório de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Unicamp.

4.7.5. Radiografia de tórax:

As radiografias de tórax foram obtidas nas incidências AP e Perfil e utilizadas na avaliação do escore de Schwachman

4.7.6. Tomografia computadorizada de tórax (TCT):

Foram realizadas TCT de alta resolução através de cortes axiais de tórax, em inspiração máxima quando o paciente colaborava, de 1,5 mm de espessura, espaços a cada 10 mm e com reconstrução, utilizando-se algoritmo para o osso.

Avaliou-se a presença ou ausência de bronquectasias, independente de sua gravidade. Considerou-se como presença de bronquectasia quando existiam brônquios cujo diâmetro da luz era superior ao diâmetro do vaso adjacente.

4.7.7. Ultra-sonografia abdominal:

As ultra-sonografias abdominais foram realizadas no Gastrocentro do Hospital de Clínicas da Unicamp, utilizando-se um aparelho ATL – Ultramax 9 HDI, sempre pela mesma equipe, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Gabriel Hessel, membro da equipe multidisciplinar de atendimento aos pacientes FC. Foram observadas a dimensão, ecogenicidade do parênquima, borda e superfície do fígado.

4.7.8. Espirometria:

A espirometria foi realizada num espirômetro AM 4000 PC (Anamed) no Laboratório de Função Pulmonar do Departamento de Pneumologia da Unicamp. Foram avaliados a Capacidade Vital Forçada (CVF), O Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1), o índice de Tiffeneau (VEF1 / CVF), o Fluxo Expiratório Forçado entre 25 e 75% da curva da CVF (FEF₂₅₋₇₅) e o Pico de Fluxo Expiratório (PFE), segundo recomendações da “AMERICAN THORACIC SOCIETY” (1987). Os valores de referência foram considerados os da curva de POLGAR & PROMADHAT (1971). Foi considerado o exame mais recente.

4.7.9. Pesquisa de mutações:

Foram pesquisadas as seguintes mutações: Δ F508, G542X, N1303K, G551D, R553X e W1282X. A análise foi realizada no laboratório de Genética do Hospital de Clínicas da Unicamp sob a responsabilidade da Profa. Dra. Carmen Bertuzzo. O DNA foi extraído de células de sangue periférico, pela coleta de 10 a 20 ml de sangue em tubo esterilizado contendo EDTA. A detecção da mutação Δ F508 foi realizada através da reação em cadeia da polimerase (PCR) e análise em gel de poliacrilamida 8%, com a modificação descrita por ROMMENS *et al.* (1990). As outras mutações foram analisadas pela técnica de PCR associada à digestão enzimático-específica.

4.8. ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados obtidos foi feita através dos programas de estatística Epi-info, SAS e SPSS.

Para a análise descritiva utilizou-se os valores de média, mediana e desvio padrão para as variáveis contínuas e frequência absoluta para variáveis discretas.

Para a comparação de variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui quadrado. O teste exato de Fisher foi aplicado nos casos em que uma das células 2 X 2 era menor ou igual a 5.

Para comparar medidas contínuas ou ordenáveis entre dois grupos utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

A análise do tempo de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier. Para comparação das curvas foi aplicado o teste de Wilcoxon (Breslow).

O nível de significância adotado foi de 5%.

Programas Computacionais:

- SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 8.1. SAS Institute Inc, 1999-2000, Cary, NC, USA.
- SPSS for Windows, versão 10.0. SPSS Inc, 1989-1999, Chicago, Illinois, USA.
- Epi-Info 6, versão 6.04b, CDC, 1997, USA.

Referências Bibliográficas para a análise dos dados: COLLETT (1994), CONOVER (1971), FLEISS (1981).

4.9. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada sem restrições pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. O parecer do Comitê de Ética em Pesquisa encontra-se no Anexo III.



5. RESULTADOS

Foram estudados 104 pacientes, dos quais 18 foram a óbito no período compreendido pelo estudo. Do total de pacientes, 53,8% eram do sexo masculino e 46,2% do sexo feminino.

Tabela 4: Distribuição de 104 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o sexo.

SEXO	%	n
Masculino	53,8	56
Feminino	46,2	48

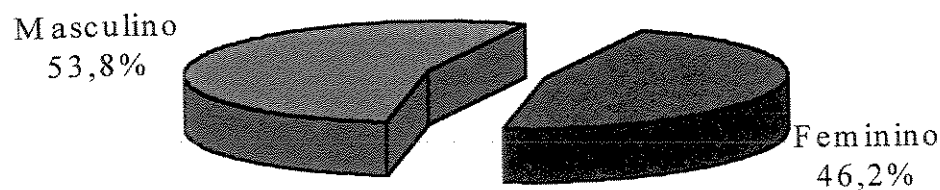


Figura 2: Distribuição de 104 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o sexo.

A maioria dos pacientes, 93,3%, era caucasóide e 6,7% era negróide. Não houve pacientes da raça mongolóide.

Tabela 5: Distribuição de 104 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a raça.

RAÇA	%	n
Caucasóide	93,3	97
Negróide	6,7	7
Mongolóide	0	0

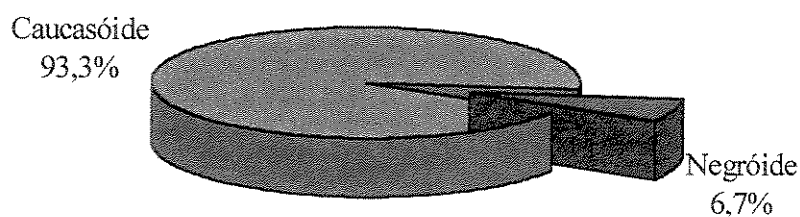


Figura 3: Distribuição de 104 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a raça.

A presença de consangüinidade entre os pais ocorreu em 6,2% dos pacientes.

A presença de manifestações respiratórias e digestivas ocorreu em 89,4% e 59,6% dos casos, respectivamente. Seis pacientes apresentaram antecedente de íleo meconial e 5 evoluíram com quadro de *Diabetes mellitus*.

Tabela 6: Distribuição de 104 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo as manifestações clínicas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	%	n
Comprometimento pulmonar	89,4	93
Comprometimento digestivo	59,6	62
Íleo meconial	5,8	6
<i>Diabetes mellitus</i>	4,8	5

A idade referida de início dos sintomas variou desde o nascimento até 20 anos, com média de 1 ano e 4 meses e mediana de 3 meses.

Tabela 7: Distribuição de 95 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a idade de início dos sintomas.

IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS	%	n
Até 1 mês	25,3	24
1 mês a 6 meses	47,4	45
6 meses a 1 ano	8,4	8
1 ano a 2 anos	4,2	4
2 anos a 4 anos	5,3	5
4 anos a 7 anos	5,3	5
7 anos a 10 anos	1,1	1
10 anos a 20 anos	2,1	2
Mais que 20 anos	1,1	1

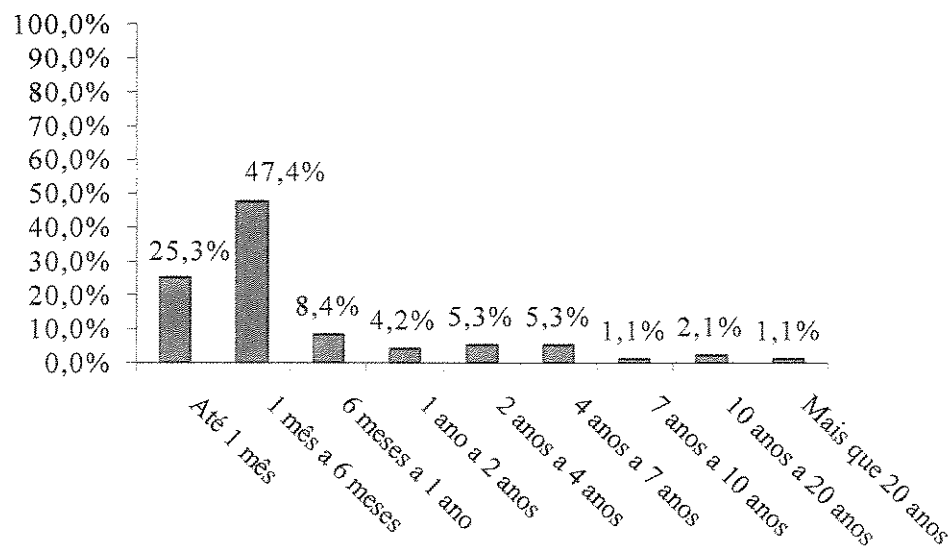


Figura 4: Distribuição de 95 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a idade de início dos sintomas.

A idade no diagnóstico variou desde o período neonatal até 29 anos e 11 meses, com média de 4 anos e 2 meses e mediana de 2 anos e 4 meses.

Tabela 8: Distribuição de 100 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a idade no diagnóstico.

IDADE NO DIAGNÓSTICO	%	n
Até 1 mês	3,0	3
1 mês a 6 meses	21,0	21
6 meses a 1 ano	8,0	8
1 ano a 2 anos	14,0	14
2 anos a 4 anos	13,0	13
4 anos a 7 anos	18,0	18
7 anos a 10 anos	13,0	13
10 anos a 20 anos	9,0	9
Mais que 20 anos	1,0	1

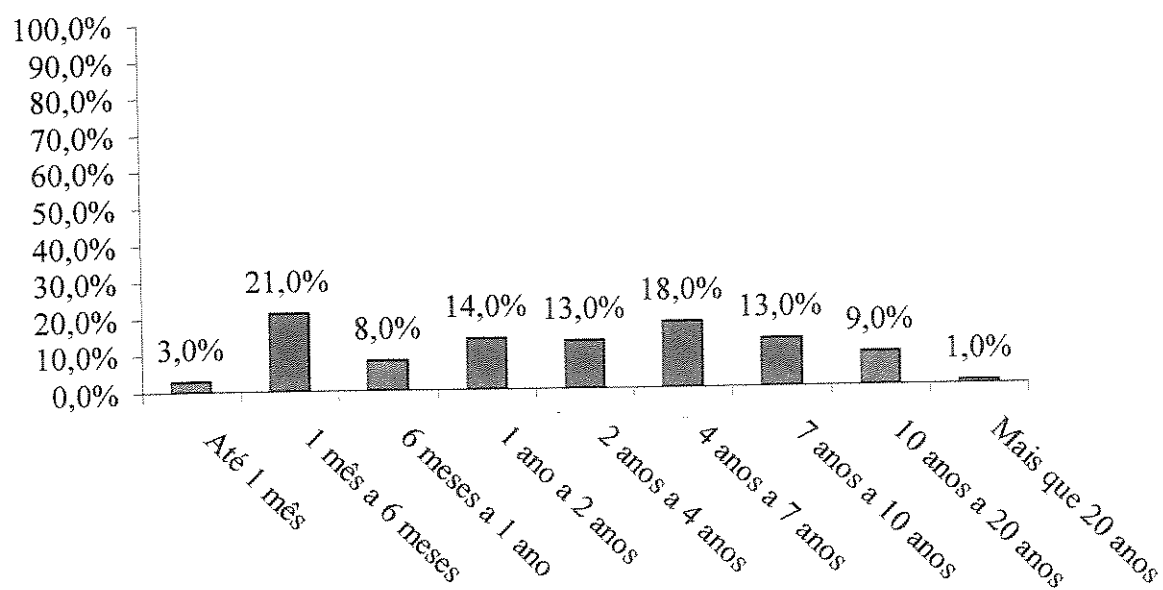


Figura 5: Distribuição de 100 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a idade no diagnóstico.

A idade atual, ou seja, a idade dos 86 pacientes vivos no momento do término do estudo, variou de 11 meses até 31 anos e 2 meses, com média de 10 anos e 9 meses e mediana de 9 anos.

Tabela 9: Distribuição de 86 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a idade atual.

IDADE ATUAL	%	n
RN	0	0
Lactente	7	6
Pré-escolar	29,1	25
Escolares	20,9	18
Adolescentes	31,4	27
Adultos	11,6	10

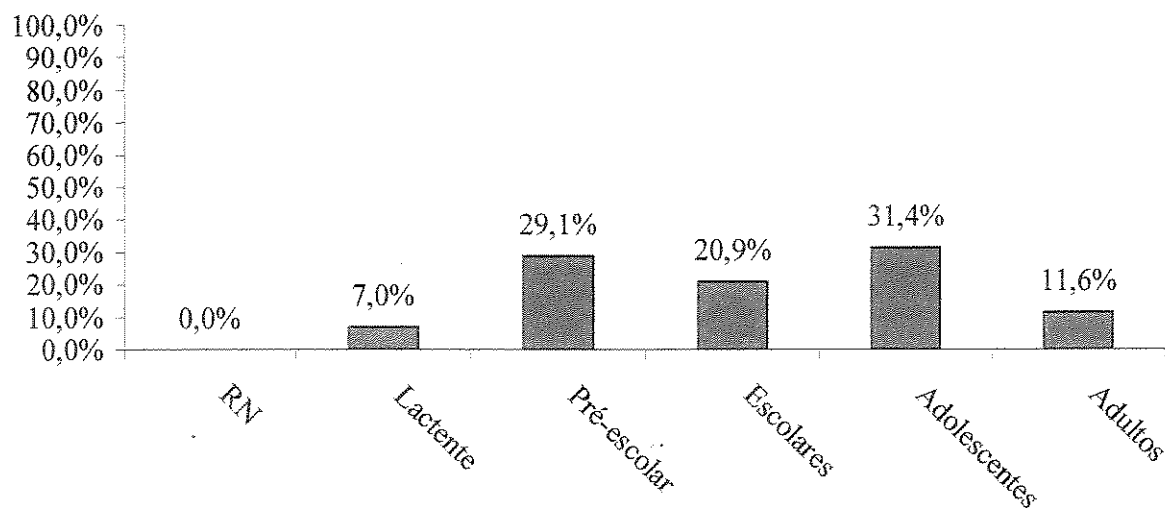


Figura 6: Distribuição de 86 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a idade atual.

Cerca de 70% dos pacientes apresentavam peso abaixo do percentil 10 por ocasião da primeira consulta.

Tabela 10: Distribuição de 83 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o percentil de peso na primeira consulta.

PERCENTIL	%	n
< 3	54,2	45
3 – 10	15,7	13
10 – 25	9,6	8
25 – 50	9,6	8
50 – 75	8,4	7
75 – 97	1,2	1
> 97	1,2	1

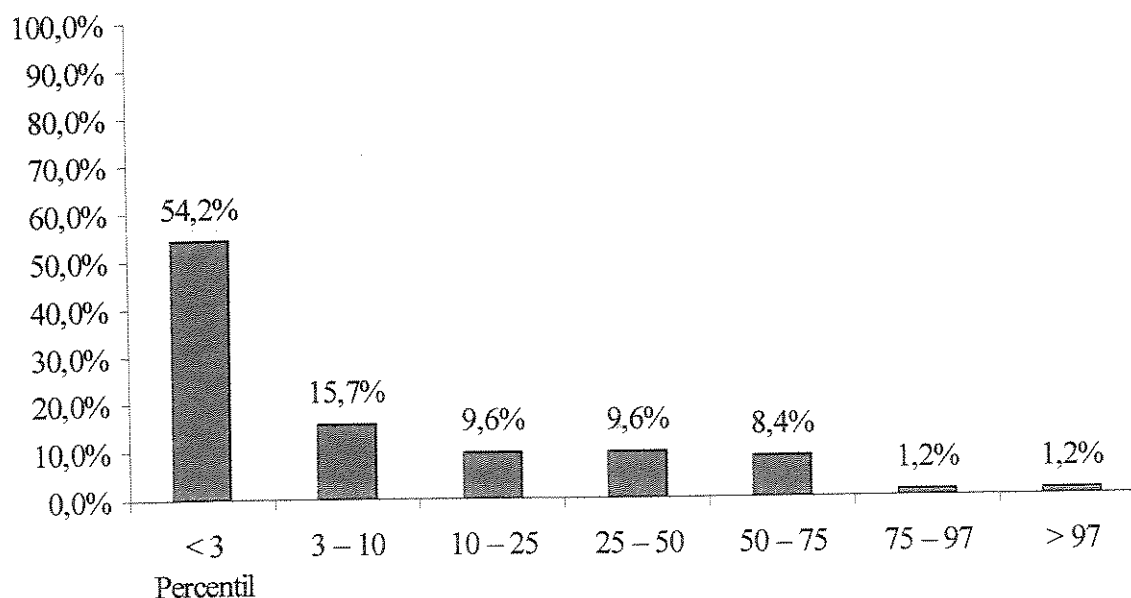


Figura 7: Distribuição de 83 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o percentil de peso na primeira consulta.

Em relação à estatura, 56,6% dos pacientes apresentavam estatura abaixo do percentil 10 por ocasião da primeira consulta.

Tabela 11: Distribuição de 83 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o percentil de estatura na primeira consulta.

PERCENTIL	%	n
< 3	34,9	29
3 – 10	21,7	18
10 – 25	9,6	8
25 – 50	9,6	8
50 – 75	13,3	11
75 – 97	8,4	7
> 97	2,4	2

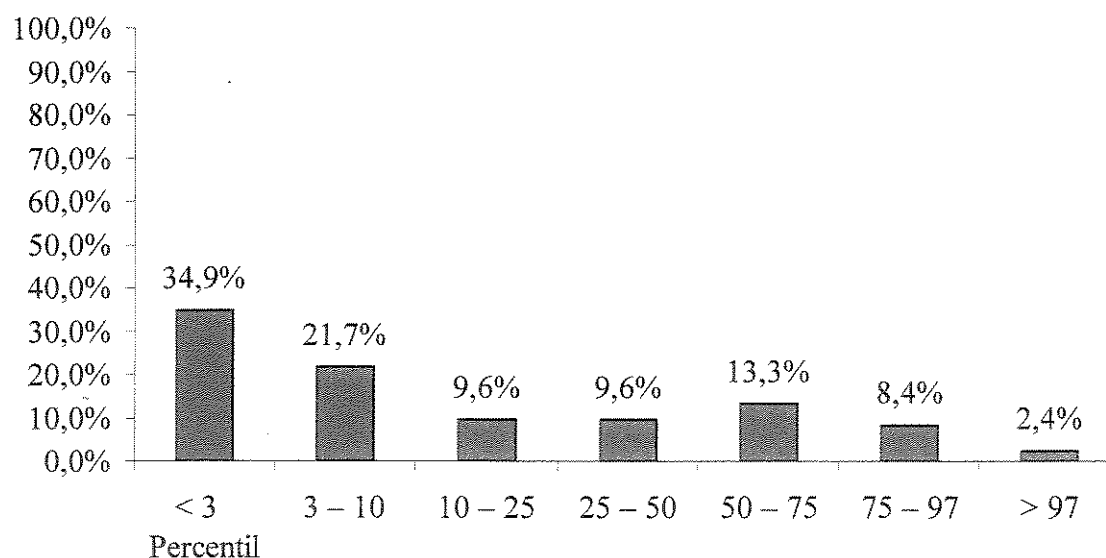


Figura 8: Distribuição de 83 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o percentil de estatura na primeira consulta.

Em relação à saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio em ar ambiente, 6 pacientes apresentaram valores menores que 91%.

Tabela 12: Distribuição de 79 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a saturação transcutânea de hemoglobina pelo oxigênio em ar ambiente.

SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO	%	n
> 95%	59,5	47
91 – 95%	32,9	26
< 91%	7,6	6

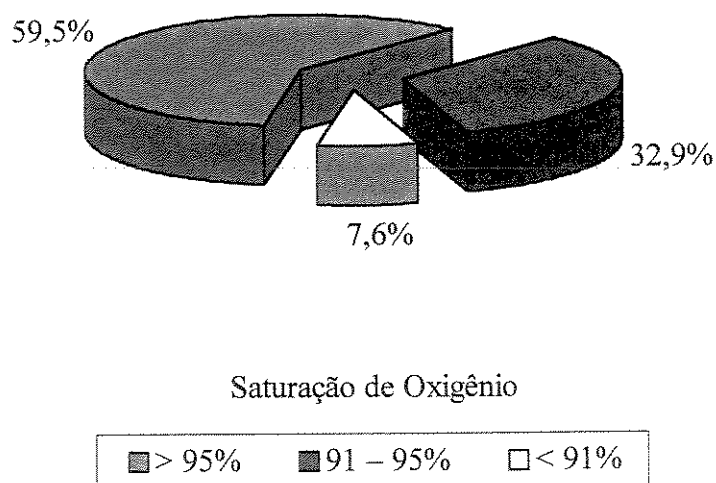


Figura 9: Distribuição de 79 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a saturação transcutânea de hemoglobina pelo oxigênio em ar ambiente.

A dosagem de cloro no suor foi menor que 60 mEq/l em 11 pacientes e mais de 60% dos casos apresentaram valores acima de 100 mEq/l.

Tabela 13: Distribuição de 104 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a dosagem de cloro no suor.

DOSAGEM DE CLORO NO SUOR	%	n
< 40 mEq/l	1,9	2
40 – 60 mEq/l	8,7	9
60 – 100 mEq/l	28,8	30
> 100 mEq/l	60,6	63

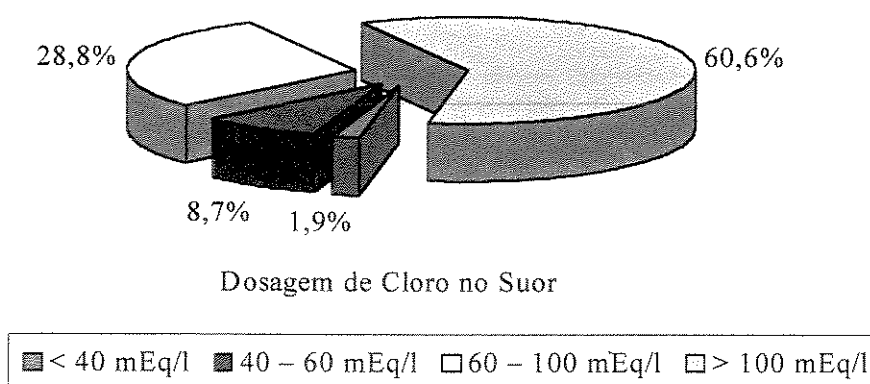


Figura 10: Distribuição de 104 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a dosagem de cloro no suor.

Em relação à colonização, mais de 80% estavam colonizados por *Staphylococcus aureus*, 76% por *Pseudomonas aeruginosa*, mais da metade por *Pseudomonas aeruginosa* mucosa e 5,2% por *Burkholderia cepacia*.

Tabela 14: Distribuição de 96 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo colonização pelas diferentes bactérias.

COLONIZAÇÃO	%	n
<i>Staphylococcus aureus</i>	80,2	77
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	76,0	73
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucosa	53,1	51
<i>Burkholderia cepacia</i>	5,2	5
<i>P. aeruginosa</i> e <i>P. aeruginosa</i> mucosa	51,0	49

A espirometria foi realizada em 55 pacientes e apresentava-se normal 27,3% dos casos.

Tabela 15: Distribuição de 55 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o resultado da espirometria.

ESPIROMETRIA	%	n
Normal	27,3	15
Distúrbio Ventilatório Restritivo	18,2	10
Distúrbio Ventilatório Obstrutivo	25,4	14
Distúrbio Ventilatório Misto	29,1	16

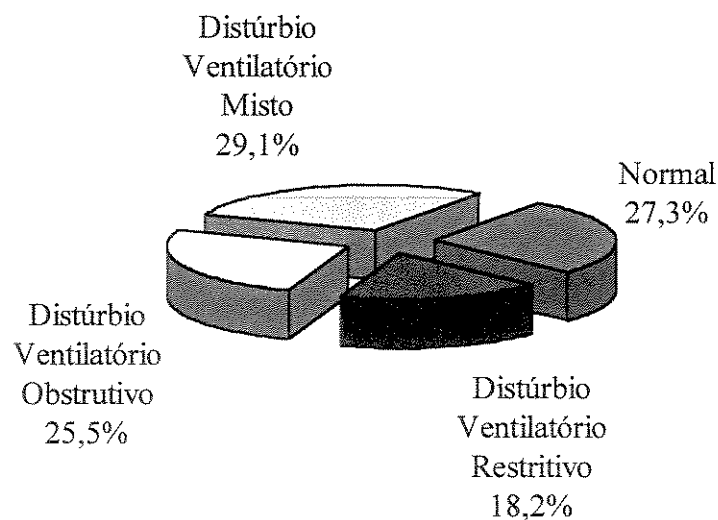


Figura 11: Distribuição de 55 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o resultado da espirometria.

O balanço de gordura nas fezes estava alterado em mais de 2/3 dos casos (67,9%).

A presença de bronquectasias foi detectada em 80% dos pacientes que realizaram tomografia computadorizada de tórax.

Dos pacientes que realizaram ultra-sonografia de abdome, quase 1/3 (32,9%) apresentaram hepatomegalia.

Tabela 16: Distribuição dos pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o Balanço de gordura nas fezes, a presença de bronquectasias e a presença de hepatomegalia em pacientes FC.

EXAME	%	n
Balanço de gordura nas fezes	67,9	53 de 78
Bronquectasias	80,0	36 de 45
Hepatomegalia	32,9	23 de 70

Em relação à genética, 18,75% dos pacientes eram homozigotos para a mutação $\Delta F508$ e 62,5% eram heterozigotos para esta mutação. Desta forma, 50% dos cromossomos estudados apresentavam a mutação $\Delta F508$.

Tabela 17: Distribuição de 96 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a avaliação genética.

MUTAÇÃO	%	n
$\Delta F508$ Homozigoto	18,75	18
$\Delta F508$ Heterozigoto	62,5	60
Outras mutações	18,75	18

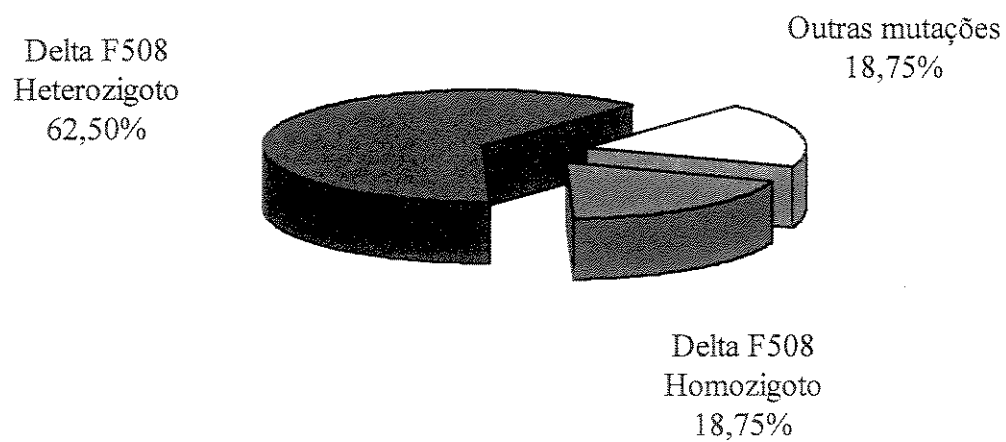


Figura 12: Distribuição de 96 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo a avaliação genética.

Em relação às outras mutações, dos 192 cromossomos estudados foram encontradas as seguintes porcentagens: G542X (4,17%), N1303K (2,08%), G551D (1,04%), R553X (0,52%), W1282X (0,52%).

Em relação ao escore de Shwachman, 57,8% dos pacientes apresentavam escore excelente ou bom e 15,7% apresentavam escore moderado ou grave.

Tabela 18: Distribuição de 83 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o Escore de Shwachman.

ESCORE DE SHWACHMAN	%	n
Excelente / Bom	57,8	48
Médio	26,5	22
Moderado / Grave	15,7	13

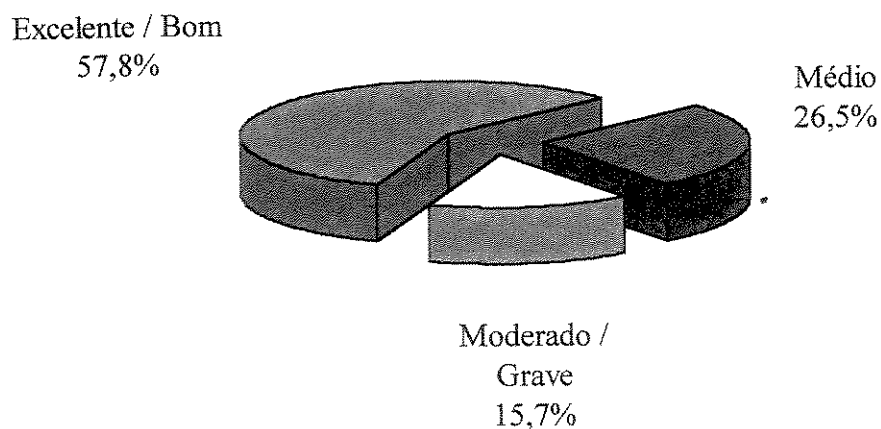


Figura 13: Distribuição de 83 pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, segundo o Escore de Shwachman.

Em relação ao tratamento atual, 2/3 de 83 pacientes estavam utilizando enzimas pancreáticas e de 42,2% Dornase Alfa. Cinco pacientes estavam em programa de oxigenioterapia domiciliar e 1 em uso de Bepap.

Tabela 19: Tratamento atual dos pacientes FC (83 pacientes).

TRATAMENTO ATUAL	%	n
Enzimas pancreáticas	67,5	56
Dornase Alfa	42,2	35
Oxigênio terapia domiciliar	6	5
Bepap	1,2	1

Foram a óbito neste período 18 pacientes (17,3%), 10 do sexo masculino e 8 do feminino, 17 caucasóides e 1 negróide, todos por insuficiência respiratória.

A idade no óbito variou de 6 meses até 23 anos e 1 mês. A média de idade no óbito foi 9 anos e 5 meses e a mediana foi 7 anos e 4 meses.

Atualmente, a sobrevida mediana após o diagnóstico é de 18 anos e 4 meses e 81,39% dos pacientes sobrevivem 10 anos após o diagnóstico.

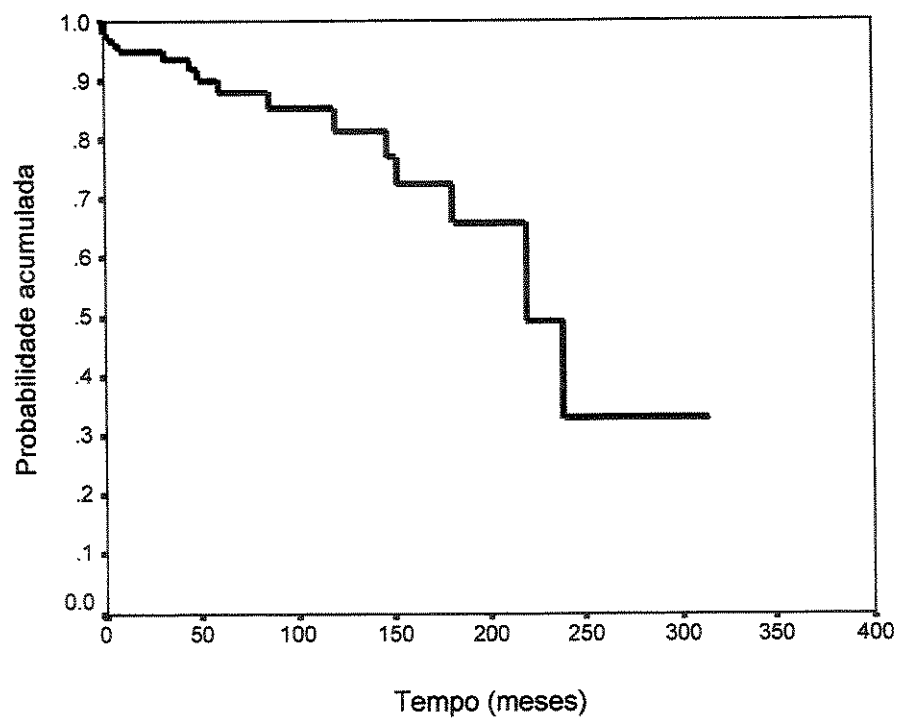


Figura 14: Curva de sobrevida após o diagnóstico dos pacientes FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, estimada pelo método de Kaplan-Meier.

Procurou-se verificar a correlação do escore de Shwachman (ES) com as características clínicas e laboratoriais dos pacientes. Para esta análise foram incluídos 83 sujeitos, sendo 54,2% (45) do sexo masculino e 45,8% (38) do sexo feminino; 57,8% (48) apresentavam ES excelente ou bom, 26,5% (22) médio e 15,7% (13) moderado ou grave.

O ES não apresentou correlação estatisticamente significativas com sexo, dosagem de cloro no suor, colonização por *Staphylococcus aureus*, colonização por *Burkholderia cepacia*, presença ou ausência da mutação $\Delta F508$, presença da mutação $\Delta F508$ na forma homozigota ou heterozigota e idade atual (Tabela 20).

Tabela 20: Parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, que não apresentaram correlação estatisticamente significativa com o escore de Schwachman.

VARIÁVEIS	p	Teste estatístico utilizado
Sexo	0,810	qui quadrado
Dosagem de cloro no suor	0,656	qui quadrado
Colonização por <i>Staphylococcus aureus</i>	0,058	Teste exato de Fisher
Colonização por <i>Burkholderia cepacia</i>	0,431	qui quadrado
Presença ou não da mutação $\Delta F508$	0,230	Teste exato de Fisher
Presença de 1 ou 2 mutações $\Delta F508$	0,669	Teste exato de Fisher
Idade atual	0,487	qui quadrado

O ES apresentou correlação estatisticamente significativa com colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, colonização por *Pseudomonas aeruginosa* mucosa, Capacidade Vital Forçada, Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo, saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio, número de exacerbações infecciosas no último ano de acompanhamento, indicação de utilização de Dornase Alfa, indicação de programa regular de fisioterapia respiratória, indicação de oxigênio terapia domiciliar (Tabela 21).

Tabela 21: Parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, que apresentaram correlação estatisticamente significativa com o escore de Schwachman.

VARIÁVEIS	p	Teste estatístico utilizado
Colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<0,001	Teste exato de Fisher
Colonização por <i>P. aeruginosa</i> mucosa	<0,001	qui quadrado
Capacidade Vital Forçada	<0,001	Teste exato de Fisher
VEF no primeiro segundo	<0,001	Teste exato de Fisher
Saturação de oxigênio	<0,001	Teste exato de Fisher
Exacerbações infecciosas no último ano	0,045	qui quadrado
Indicação de utilização de Dornase Alfa	0,019	qui quadrado
Indicação de fisioterapia respiratória	0,017	qui quadrado
Indicação de oxigenioterapia domiciliar	<0,001	qui quadrado

Avaliaram-se as diferenças clínicas e laboratoriais entre pacientes fibrocísticos com e sem a presença da mutação $\Delta F508$. Foram estudados 96 pacientes, sendo que 81,0% (78) apresentavam a mutação $\Delta F508$ e 19,0% (18) não apresentavam esta mutação; 52,0% (50) eram do sexo masculino e 48,0% (46) do feminino.

A presença ou não da mutação $\Delta F508$ não apresentou correlação estatisticamente significativa com os seguintes parâmetros: sexo, raça, presença de manifestações respiratórias, presença de manifestações digestivas, antecedente de íleo meconial, idade de início dos sintomas, peso atual, presença de *Diabetes mellitus*, presença de colonização por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* mucosa ou *Burkholderia cepacia*, Capacidade Vital Forçada, Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo, presença de bronquectasias, presença de hepatomegalia, escore de Shwachman, número de exacerbações infecciosas no último ano de evolução, indicação de enzimas pancreáticas, fisioterapia respiratória, Dornase Alfa ou oxigenioterapia domiciliar, evolução para óbito e idade do óbito (Tabela 22).

Tabela 22: Parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, que não apresentaram correlação estatisticamente significativa com a presença ou não da mutação $\Delta F508$.

VARIÁVEIS	P	Teste estatístico utilizado
Sexo	0,058	qui quadrado
Raça	1,0	Teste exato de Fisher
Presença de manifestações respiratórias	0,681	Teste exato de Fisher
Presença de manifestações digestivas	0,079	qui quadrado
Antecedente de íleo meconial	0,579	Teste exato de Fisher
Idade de início dos sintomas	0,673	Mann-Whitney
Peso atual	0,368	Teste exato de Fisher
Presença de <i>Diabetes mellitus</i>	0,570	Teste exato de Fisher
Colonização por <i>Staphylococcus aureus</i>	0,751	Teste exato de Fisher
Colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,067	Teste exato de Fisher
Colonização por <i>P. aeruginosa</i> mucosa	0,525	qui quadrado
Colonização por <i>Burkholderia cepacia</i>	1	Teste exato de Fisher
Capacidade Vital Forçada	0,089	Teste exato de Fisher
VEF no primeiro segundo	0,723	Teste exato de Fisher
Presença de bronquectasias	1	Teste exato de Fisher
Presença de hepatomegalia	0,327	Teste exato de Fisher
Escore de Shwachman	0,230	Teste exato de Fisher
Exacerbações infecciosas no último ano	0,298	Teste exato de Fisher
Indicação de enzimas pancreáticas	0,265	qui quadrado
Indicação de fisioterapia respiratória	0,351	Teste exato de Fisher
Indicação de Dornase Alfa	0,540	qui quadrado
Indicação de Oxigenioterapia domiciliar	0,255	Teste exato de Fisher
Evolução para óbito	1	Teste exato de Fisher
Idade do óbito	0,606	Mann-Whitney

Em relação à curva de sobrevida também não houve diferenças entre os dois grupos ($p=0,595$ pelo teste de Wilcoxon).

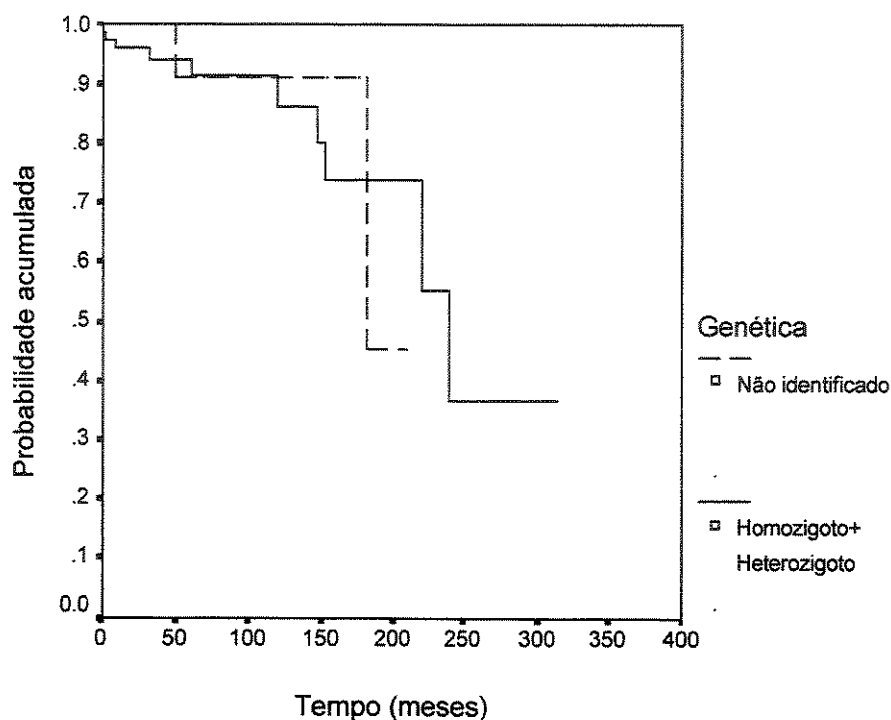


Figura 15: Curva de sobrevida após o diagnóstico dos pacientes FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, com e sem a presença da mutação $\Delta F508$, estimada pelo método de Kaplan-Meier.

O único parâmetro que apresentou correlação estatisticamente significativa foi o balanço de gordura nas fezes que apresentou-se alterado com mais frequência nos pacientes com a presença da mutação $\Delta F508$ ($p=0,05$ pelo teste de qui quadrado).

Para a avaliação de diferenças clínicas e laboratoriais entre pacientes fibrocísticos com a presença da mutação $\Delta F508$ na forma homozigota e heterozigota, foram incluídos 78 pacientes, sendo 23,0% (18) homozigotos e 77,0% (60) heterozigotos para a mutação $\Delta F508$; 47,0% (37) do sexo masculino e 53% (41) do sexo feminino.

A presença de homozigose ou heterozigose para a mutação $\Delta F508$ não apresentou correlação estatisticamente significativa com os seguintes parâmetros: sexo, raça, presença de manifestações respiratórias, presença de manifestações digestivas, antecedente de íleo meconial, idade de início dos sintomas, peso atual, presença de *Diabetes mellitus*, presença de colonização por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* mucosa ou *Burkholderia cepacia*, balanço de gordura nas fezes, Capacidade Vital Forçada, Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo, presença de bronquectasias, presença de hepatomegalia, escore de Shwachman, número de exacerbações infecciosas no último ano de evolução, indicação de enzimas pancreáticas, fisioterapia respiratória, Dornase Alfa ou oxigenioterapia domiciliar, evolução para óbito e idade do óbito (Tabela 23).

Tabela 23: Parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, que não apresentaram correlação estatisticamente significativa com a presença da mutação $\Delta F508$ na forma homozigota ou heterozigota.

VARIÁVEIS	p	Teste estatístico utilizado
Sexo	0,803	qui quadrado
Raça	0,617	Teste exato de Fisher
Presença de manifestações respiratórias	0,423	Teste exato de Fisher
Presença de manifestações digestivas	0,966	qui quadrado
Antecedente de íleo meconial	0,325	Teste exato de Fisher
Idade de início dos sintomas	0,284	Mann-Whitney
Peso atual	0,570	Teste exato de Fisher
Presença de <i>Diabetes mellitus</i>	1	Teste exato de Fisher
Colonização por <i>Staphylococcus aureus</i>	0,493	Teste exato de Fisher
Colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,746	Teste exato de Fisher
Colonização por <i>P. aeruginosa</i> mucosa	0,413	qui quadrado
Colonização por <i>Burkholderia cepacia</i>	0,258	Teste exato de Fisher
Balanço de gordura nas fezes	1	Teste exato de Fisher
Capacidade Vital Forçada	0,145	Teste exato de Fisher
VEF no primeiro segundo	0,161	Teste exato de Fisher
Presença de bronquectasias	0,646	Teste exato de Fisher
Presença de hepatomegalia	0,734	Teste exato de Fisher
Escore de Shwachman	0,669	Teste exato de Fisher
Exacerbações infecciosas no último ano	0,835	Teste exato de Fisher
Indicação de enzimas pancreáticas	0,529	Teste exato de Fisher
Indicação de fisioterapia respiratória	1	Teste exato de Fisher
Indicação de Dornase Alfa	0,051	qui quadrado
Indicação de Oxigenioterapia domiciliar	1	Teste exato de Fisher
Evolução para óbito	0,227	Teste exato de Fisher
Idade do óbito	0,352	Mann-Whitney

Em relação à curva de sobrevida também não houve diferenças entre os dois grupos ($p=0,175$ pelo teste de Wilcoxon).

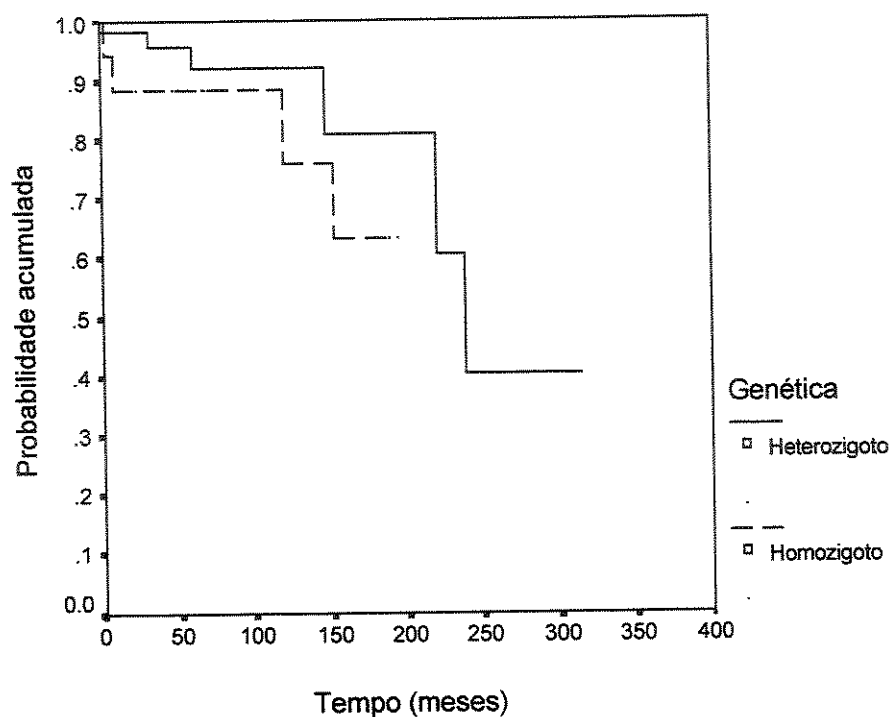


Figura 16: Curva de sobrevida após o diagnóstico dos pacientes FC, do Ambulatório de FC do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, no período de 1990-2000, homozigotos e heterozigotos para a mutação $\Delta F508$, estimada pelo método de Kaplan-Meier.



6. DISCUSSÃO

As manifestações clínicas e os valores dos exames laboratoriais dos 104 pacientes FC do Ambulatório de FC da FCM Unicamp, na última década do século XX, estão muito próximos dos valores encontrados em outros trabalhos nacionais e internacionais.

6.1. SEXO

Em relação ao sexo a presença de 56 pacientes do sexo masculino (53,8%) para 48 do sexo feminino (46,2%) corresponde a uma razão entre sexos de 116,6 pacientes masculinos para cada 100 femininos, o que representa uma proporção maior de meninos quando comparado aos dados da literatura internacional que demonstraram uma razão de 104,8 a 106,1 pacientes masculinos para 100 pacientes femininos segundo o órgão inglês “OFFICE OF POPULATIONS, CENSUSES AND SURVEYS” de 1981 e 1982.

No Brasil, DOMEZ ESPINOZA (1998) encontrou 66% de pacientes do sexo masculino em 32 pacientes fibrocísticos maiores de 15 anos. MARÓSTICA (1995) encontrou 62,3% de pacientes masculinos e DORNELAS *et al.* (2000) referem 68,75% de pacientes masculinos em 16 pacientes FC maiores de 6 anos. CAMARGOS, GUIMARÃES, REIS (2000) encontraram 55,8% de pacientes masculinos em 111 pacientes.

Ainda não se sabe se a diferença na incidência da FC entre os sexos ocorre na concepção, por uma diferença na taxa de abortos espontâneos ou se os pacientes masculinos são mais diagnosticados que os femininos.

6.2. RAÇA

A alta incidência de pacientes da raça caucasóide nesta casuística (93,3%), está de acordo com dados da literatura que demonstram uma baixa incidência de FC em pacientes não caucasóides. STERN *et al.* (1976) relataram uma incidência em negros americanos de 1 para 17000, e WRIGHT & MORTON (1968) relataram uma incidência na população oriental do Hawai de 1 para 90000. Desta forma, a ausência de pacientes

orientais nesta casuística era esperada. A presença de 6,7% de pacientes da raça negra aproxima-se da encontrada na América Latina (“REGISTRO LATINO-AMERICANO DE FIBROSIS QUÍSTICA”– REGLAFQ – 1993). Em nosso meio DOMEK ESPINOZA (1998) encontrou 94% de pacientes caucasóides em 32 pacientes fibrocísticos maiores de 15 anos; DORNELAS *et al.* (2000) referem 93,75% de caucasóides em 16 pacientes FC maiores de 6 anos e MARÓSTICA (1995) encontrou 100% de pacientes caucasóides em 61 pacientes FC no Rio Grande do Sul. A maior incidência de caucasóides neste último trabalho ocorreu provavelmente devido à baixa incidência de pacientes negróides na população do Rio Grande do Sul.

HAMOSH *et al.* (1998) compararam pacientes FC negróides e caucasóides e concluíram que as manifestações clínicas são similares com exceção do estado nutricional, que é pior nos pacientes negróides.

6.3. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PULMONARES

A incidência de manifestações pulmonares, presente em 89,4% dos pacientes analisados, está de acordo com a literatura internacional, onde alguns autores relataram que até 95% dos casos apresentam sintomas respiratórios (HUANG *et al.*, 1987; GAN *et al.*, 1995; WELSH *et al.*, 1995) e com a literatura nacional. DOMEK ESPINOZA (1998) encontrou uma incidência de doença respiratória de 91% em pacientes FC maiores de 15 anos, sendo que em 56% deles as manifestações pulmonares estavam presentes na época do diagnóstico. DORNELAS *et al.* (2000) encontraram uma incidência de 100% de manifestações pulmonares em pacientes maiores de 6 anos e CAMARGOS *et al.* (2000) encontraram uma incidência de 69,4% de manifestações respiratórias na época do diagnóstico em 111 pacientes acompanhados em Minas Gerais.

Segundo dados da “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” (1997), em uma casuística de 20.096 pacientes FC, 50,5% apresentavam manifestações pulmonares persistentes na época do diagnóstico.

BOMBIERI *et al.* (1998) publicaram um estudo relatando que a incidência de mutações para FC está estatisticamente aumentada em pacientes não FC que são pneumopatas crônicos por outras etiologias.

6.4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DIGESTIVAS

A presença de diarreia crônica foi verificada em 59,6% dos nossos pacientes e o balanço de gordura nas fezes esteve alterado em 67,9% destes. Desta forma a incidência de insuficiência pancreática ficou abaixo do relatado pela literatura. (90%: HUANG *et al.*, 1987 e 85%: HOFFMAN, ISENBERG, POWELL, 1987 e WELSH *et al.*, 1995).

Na casuística de HOFFMAN *et al.* (1987), 85% dos pacientes com FC apresentaram produção de lipase menor que 2% dos valores máximos, resultando em má digestão de lipídeos e proteínas e manifestações clínicas do trato gastrointestinal. No Brasil, DORNELAS *et al.* (2000) relataram uma incidência de manifestações clínicas do trato gastrointestinal de 81,25%. Em contrapartida a incidência mais baixa nesta casuística está de acordo com os dados de DOMEZ ESPINOZA (1998) que encontrou uma incidência de 57% de insuficiência pancreática em pacientes FC maiores de 15 anos.

COHN & JOWELL (1999) relataram a incidência aumentada de mutações FC em pacientes com pancreatite idiopática.

A menor incidência de insuficiência pancreática nesta casuística, quando comparada à encontrada nos Estados Unidos e Europa, pode ocorrer em função da menor prevalência em nosso meio da mutação $\Delta F508$, a qual está associada a presença desta insuficiência (KEREM *et al.*, 1990b ; BORGIO *et al.*, 1990; SANTIS *et al.*, 1990; CAMPBELL *et al.*, 1991; JOHANSEN *et al.*, 1991).

6.5. ÍLEO MECONIAL

A incidência de íleo meconial que ocorreu em 5,8% dos casos ficou muito abaixo dos valores citados na literatura. A incidência de íleo meconial, segundo dados da “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” (1997) em 20.096 pacientes foi de 18,8%, PARK & GRAND citam uma incidência de 10% a 15% (1981). Em nosso meio, CAMARGOS

et al. (2000) referiram uma incidência de 1,9% em uma coorte de 111 pacientes em Minas Gerais. Uma das hipóteses para a menor incidência em nosso meio pode ser a de que os pacientes FC com íleo meconial no Brasil morrem no primeiro ano de vida, antes de fazer o diagnóstico de FC.

6.6. DIABETES MELLITUS

A incidência de *Diabetes mellitus* de 4,8% no presente estudo, e de 6% em nosso meio, relatada por DOMEK ESPINOZA (1998) em fibrocísticos maiores de 15 anos, está muito próxima dos valores encontrados na literatura internacional: 7%, FINKELSTEIN *et al.* (1988); 6%, ROSENECKER *et al.* (1994) e 5%, “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY” (1997).

6.7. IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS

Em relação à idade referida de início dos sintomas, 72,7% dos pacientes iniciaram algum tipo de manifestação clínica antes dos 6 meses de idade, e a mediana da idade de início de sintomas foi de 3 meses. Isto demonstra que o início é precoce e serve de alerta para a possibilidade do diagnóstico de FC. Em nosso meio MARÓSTICA (1995) encontrou em sua casuística a mediana da idade de início dos sintomas de 1 mês e DOMEK ESPINOZA (1998) referiu que 61% de uma casuística de pacientes maiores de 15 anos de idade iniciaram os sintomas antes dos 5 anos e que a idade média do início dos sintomas foi de 7,69 anos.

Três pacientes iniciaram os sintomas após os 10 anos de idade e um deles, após os 20 anos. Esse fato evidencia a importância do diagnóstico em pacientes que iniciam sintomas respiratórios mais tardiamente. BARGON *et al.* (2000) relataram o caso de uma paciente que iniciou sintomas respiratórios e insuficiência pancreática na adolescência mas só teve o diagnóstico de FC feito com 39 anos de idade. Desta forma os autores ressaltam a importância de se considerar FC no diagnóstico diferencial de pacientes que iniciam manifestações pulmonares ou insuficiência pancreática na vida adulta.

Recentemente, tem sido descrita uma doença denominada de panbronquiolite difusa, principalmente em orientais, cujos sintomas se iniciam entre os 40 e 50 anos e consistem de tosse produtiva, chiado e dispnéia aos exercícios. A prova de função pulmonar demonstra um defeito restritivo e obstrutivo e freqüentemente ocorre colonização por *Pseudomonas aeruginosa*. KOSHIMURA *et al.* (2000) descreveram que alguns desses pacientes apresentam mutações raras para FC e, desta forma, cogita-se que esta entidade possa ser uma forma atípica de FC com início tardio.

6.8. IDADE NO DIAGNÓSTICO

A mediana de idade no diagnóstico nesta casuística foi de 2 anos e 4 meses e o diagnóstico foi realizado após os 10 anos de idade em 10% dos casos.

FARRELL *et al.* (1997) referem que a média de idade ao diagnóstico nos Estados Unidos é de 2,9 anos.

Dados do “REGISTRO LATINO-AMERICANO DE FIBROSIS QUÍSTICA” (REGLAFQ, 1993), incluídos os registros do Brasil, mostram que a média da idade ao diagnóstico foi de 4,2 anos e que 35,6% dos pacientes tiveram o diagnóstico feito antes de 1 ano de idade e 96% antes dos 15 anos.

No Brasil encontramos os seguintes resultados em relação à mediana da idade ao diagnóstico:

Tabela 24: Mediana da idade no diagnóstico de FC segundo autores brasileiros.

AUTOR	MEDIANA DA IDADE AO DIAGNÓSTICO
REBRAM – Registro Brasileiro de Mucoviscidose (1995)	4,5 anos
MARÓSTICA (1995)	9 meses
DOMEC ESPINOZA (1998)	18,28 anos
DORNELAS <i>et al.</i> (2000)	15 meses
REIS <i>et al.</i> (2000)	2 anos e 9 meses

CAMARGOS *et al.* (2000) referem que em uma coorte de 111 pacientes o diagnóstico foi feito após 12 meses de idade em 64,9% dos casos. DOMEK ESPINOZA (1998) ao estudar FC em pacientes maiores de 15 anos de idade, encontrou que apenas 28% tiveram o diagnóstico antes dos 10 anos de idade.

Por outro lado, dados da “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” de 1996, revelam que em uma casuística de 7427 pacientes FC, 71% tiveram o diagnóstico feito no primeiro ano de vida e 7,8% após os 18 anos de idade. WILDERMAN *et al.* (2000) analisaram esses dados e concluíram que os pacientes diagnosticados após os 18 anos apresentam quadro clínico mais leve. McWILLIAMS *et al.* (2000) relataram que os pacientes diagnosticados quando adultos apresentam doença pulmonar mais leve e suficiência pancreática. Nesta casuística a paciente que teve o diagnóstico com 29 anos e 11 meses apresentava manifestações pulmonares discretas, função pulmonar normal, função pancreática preservada e Escore de Shwachman excelente. Em nosso meio, DOMEK ESPINOZA (1998) relatou um paciente que teve o diagnóstico feito aos 58 anos de idade.

6.9. DIFERENÇA ENTRE A IDADE NO DIAGNÓSTICO E A IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS

Nesta casuística, a diferença entre a mediana da idade no diagnóstico e a mediana da idade de início dos sintomas foi de 2 anos e 1 mês. MITCHELL-HEGGS, MEARNS, BATTEN (1976) referem que em sua casuística o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 3 anos. No Brasil, MARÓSTICA (1995) relata que essa diferença, em sua casuística, foi de 7 meses e DOMEK ESPINOZA (1998), analisando pacientes FC acima de 15 anos, refere que essa diferença foi de 10,69 anos.

A FC é uma doença que apesar de não ter cura apresenta uma melhora significativa com o tratamento sintomático. Desta forma, o diagnóstico precoce pode diminuir a morbidade e aumentar a sobrevida.

6.10. IDADE ATUAL

Em relação à idade atual a mediana foi 9 anos e a média foi 10 anos e 9 meses, e 63,9% dos pacientes apresentam idade superior a 7 anos. LANNG (1991), na Dinamarca, referiu mediana de idade de 15,3 anos e LESTER (1994), nos Estados Unidos, referiu média de idade de 12,75 anos.

Dados do “REGISTRO LATINO-AMERICANO DE FIBROSIS QUÍSTICA” (REGLAFQ, 1993), incluídos os registros do Brasil, mostram que a média de idade em 1402 pacientes foi de 9,8 anos, sendo que 12,8% eram maiores de 18 anos.

No Brasil, MARÓSTICA (1995) refere que em 61 pacientes a mediana de idade foi de 4 anos e 11 meses e a média foi de 6 anos e 6 meses, e que 57,18% apresentavam idade superior a 5 anos.

6.11. SOBREVIDA

Nos 10 anos de acompanhamento, 17,3% de pacientes foram a óbito. A mediana da idade do óbito foi de 7 anos e 8 meses e a sobrevida mediana, após o diagnóstico, atualmente, é de 18 anos e 4 meses. Nos Estados Unidos (MACLUSKI & LEVISON (1990), a sobrevida mediana aumentou de 1 ano, em 1940, para 20 anos em 1980 e para 27,6 e 30,9 anos nos Estados Unidos e Canadá, respectivamente, em 1990 (KEREM *et al.*, 1992).

FOGARTY, HUBBARD, BRITTON (2000) referem que a mediana da idade do óbito aumentou de 8 anos em 1974 para 21 anos em 1994.

BOLYARD (2001) cita que a expectativa de vida para pacientes FC aumentou de 8 anos em 1970 para 29,5 anos em 1998, e DOULL (2001), atualmente, considera que para um recém nascido FC a expectativa de vida é mais de 40 anos. DINWIDDIE (1991) afirma que alguns pacientes podem viver 60 anos ou mais dependendo da gravidade clínica.

REIS *et al.* (1998) referiram que a sobrevida mediana, após o nascimento, de uma coorte de 111 pacientes diagnosticados entre junho de 1970 e dezembro de 1994 e acompanhados no Hospital da Universidade Federal de Minas Gerais, foi de 12,6 anos. CAMARGOS *et al.* (2000) analisaram os aspectos prognósticos desta coorte e referiram que a média da idade do óbito foi de 5,1 anos para meninos e 3,56 anos para meninas, não havendo, porém, diferença estatística entre esses valores. REIS *et al.* (2000) referiram que de 127 pacientes FC acompanhados por 20 anos, 15,7% foram a óbito.

6.12. DESNUTRIÇÃO NA ÉPOCA DO DIAGNÓSTICO

Na época do diagnóstico 70% e 56,6% dos pacientes apresentavam peso e estatura abaixo do percentil 10, respectivamente. Isto demonstra que a FC causa desnutrição importante antes do início do tratamento. Na população analisada nesta pesquisa, a desnutrição na época do diagnóstico foi maior do que o relatado na literatura: 42,9%, segundo a “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” (1997) e 44%, segundo FARRELL *et al.* (1997). No Brasil, DORNELAS *et al.* (2000) relataram 37,25% e 31,25% de pacientes abaixo do percentil 5 para peso e estatura, respectivamente. DOMEZ ESPINOZA (1998) referiu uma incidência de 35% de pacientes masculinos e 20% de pacientes femininos com estatura abaixo do percentil 10 para a idade.

ADDE (2000) acompanhou um grupo de 74 pacientes FC, em São Paulo, por 43 meses e referiu que medidas simples de aconselhamento nutricional levam à melhora do estado nutricional, principalmente em menores de 5 anos, confirmando que a intervenção nutricional deve ser precoce para se evitar a necessidade de eventuais intervenções mais agressivas no evoluir da doença.

BEKER, RUSSEK-COHEN, FINK (2001) demonstraram que a estatura nas idades de 5 e 7 anos representa um indicativo do prognóstico e sobrevida do paciente.

6.13. SATURAÇÃO TRANSCUTÂNEA DA HEMOGLOBINA PELO OXIGÊNIO

A saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio é um marcador de gravidade da insuficiência respiratória que tem sido utilizado nos quadros agudos, principalmente na asma aguda grave (SOLÉ *et al.*, 1999). Poucos trabalhos têm mostrado a real importância dessa medida na FC.

Nesta casuística, a saturação de oxigênio ficou entre 91 e 95% em 32,9% dos casos e abaixo de 91% em 7,6%, demonstrando a presença de hipoxemia. Cinco pacientes já estavam em programa de oxigenioterapia domiciliar, inclusive.

MARÓSTICA (1995) refere que a saturação de oxigênio ficou entre 79 e 100% em 61 pacientes FC e que a mediana foi de 97%.

Segundo a “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” (1997) a saturação de oxigênio é utilizada como parâmetro principal para a indicação de oxigenioterapia domiciliar.

Um trabalho de FRANGOLIAS & WILCOX (2001) demonstrou que a espirometria e a saturação de oxigênio com o paciente acordado têm valor limitado para prever a dessaturação noturna, devendo-se realizar oximetria noturna em pacientes com doença pulmonar moderada ou grave mesmo em pacientes com saturação diurna preservada. VILLA *et al.* (2001) demonstraram que a dessaturação noturna é comum em pacientes FC mesmo antes dos 3 anos de idade.

6.14. DOSAGEM DE ELETRÓLITOS NO SUOR

A dosagem de cloro no suor foi maior que 100mEq/l em 60% dos pacientes e menor que 60 mEq/l em 11 pacientes (10,6%). Esta porcentagem ficou bem acima dos valores citados na literatura onde alguns autores referem que apenas 2% dos pacientes fibrocísticos apresentam cloro no suor menor que 60 mEq/l (HUFF *et al.*, 1979; STEWART *et al.*, 1995).

Desses 11 pacientes, 6 tiveram 3 ou mais dosagens de cloro no suor menores que 60 mEq/l e tiveram o diagnóstico confirmado pela identificação de 2 mutações para FC. Três eram do sexo masculino e 3 do feminino, todos eram caucasóides e apresentavam sintomas respiratórios, nenhum apresentava sintomas digestivos. Todos apresentavam colonização crônica por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, 5 por *Pseudomonas aeruginosa* mucosa e 2 por *Burkholderia cepacia*; o balanço de gordura nas fezes foi normal em todos. O estudo genético evidenciou 4 pacientes homozigotos para a mutação $\Delta F508$ e 2 com uma mutação $\Delta F508$ e uma N1303K.

DESMARQUEST *et al.* (2000) relataram, em um período de acompanhamento de 10 anos, 3 pacientes com sintomas compatíveis com FC e dosagem de cloro no suor entre 40 e 60 mEq/l e que tiveram o diagnóstico confirmado pela identificação de 2 mutações para FC.

Os outros 5 pacientes que tiveram dosagem de cloro no suor menor que 60 mEq/l em nossa casuística, apresentavam sintomas respiratórios e digestivos compatíveis com FC, melhoraram com a utilização de enzimas pancreáticas, eram colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* e tinham uma mutação $\Delta F508$; desta forma foram considerados FC e receberam o tratamento convencional.

A dificuldade para fazer o diagnóstico em pacientes com as características acima é um dilema conhecido na literatura. Alguns autores, como ROSENSTEIN & CUTING (1998a) e ROSENSTEIN (1998b), citam que nestes casos seria indicado a medida da diferença do potencial nasal para se estabelecer o diagnóstico. Este exame ainda não é realizado em nosso serviço. AUGARTEN *et al.* (2000) referem que a dosagem de lipase sérica é útil na elucidação diagnóstica dos casos onde o paciente apresenta função pancreática preservada.

DE BRAEKELEER *et al.* (1997) referiram que existe correlação entre os valores de cloro no suor e o genótipo em pacientes FC, e citam que a mutação A455E leva a menores valores de cloro no suor quando comparada à mutação $\Delta F508$. Neste serviço a mutação A455E ainda não é pesquisada, e seria interessante a investigação da sua presença nos 5 pacientes que apresentaram cloro no suor abaixo de 60 mEq/l e tiveram apenas uma mutação $\Delta F508$ identificada.

Mesmo se forem considerados como pacientes FC com dosagem de cloro no suor abaixo de 60 mEq/l apenas os 6 pacientes que tiveram 2 mutações para FC identificadas, estes representam 5,77% do total de pacientes, valor que permanece bem acima do relatado na literatura.

É importante, então, ressaltar que em pacientes que apresentam clínica sugestiva de FC, a dosagem de cloro no suor menor que 60 mEq/L não exclui esse diagnóstico, devendo ser realizado o estudo genético para tentar definir o diagnóstico.

6.15. COLONIZAÇÃO BACTERIANA

Setenta e seis por cento dos pacientes estavam colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, valor que fica próximo ao encontrado na literatura. Segundo COREY *et al.* (1984) e BAUERFEIND *et al.* (1987) 70% dos pacientes FC são colonizados por essa bactéria. Em outro estudo BURNS *et al.* (2001) referiram que 72,5% dos pacientes FC apresentaram *Pseudomonas aeruginosa* na cultura de escarro até os 3 anos de idade. Esses autores referiram que quando eram realizados estudos sorológicos e culturas, 97,5% dos pacientes tinham evidência de infecção até os 3 anos, demonstrando que a infecção por essa bactéria ocorre precocemente, podendo ser intermitente ou não ser detectada por cultura de escarro.

NIXON *et al.* (2001) realizaram um estudo prospectivo com 56 pacientes FC, com o diagnóstico feito por triagem neonatal, encontrando 43% colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* até os 7 anos de idade.

Em nosso meio, DOMEK ESPINOZA (1998), MARÓSTICA (1995), DORNELAS *et al.* (2000) relatam uma incidência de *P. aeruginosa* de 70%, 34% e 81,25%, respectivamente.

Em relação à *Pseudomonas aeruginosa* mucosa, teve-se uma incidência de colonização de 53%, próximo à encontrada por HUANG *et al.* (1987), que variou de 56 a 63% de acordo com a gravidade do quadro pulmonar. DOMEK ESPINOZA (1998) e MARÓSTICA (1995) relataram uma incidência de 26% e 15%, respectivamente.

A colonização por *Staphylococcus aureus* esteve presente em nossa casuística em 80% dos casos. DOMEK ESPINOZA (1998) relatou uma incidência de 81% de colonização por essa bactéria e DORNELAS *et al.* (2000) referiram uma incidência de 75%.

A presença de *Burkholderia cepacia* em 5 pacientes (5,2%) é um fato preocupante, pois, segundo dados da literatura como os de JONES *et al.* (2001), a colonização por esta bactéria leva a um prognóstico ruim e diminui a sobrevida em uma década quando comparada aos pacientes infectados apenas por *Pseudomonas aeruginosa*. LEWIN, BYARD, DAVIS (1990) referem uma prevalência de 11,6% de pacientes FC com essa bactéria e MARÓSTICA (1995) referiu uma prevalência de 9,8%.

Na tentativa de evitar a contaminação em nosso serviço, os pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* têm sido atendidos em dias diferentes dos não colonizados.

6.16. ESPIROMETRIA

A espirometria foi realizada em 55 pacientes e apresentou os seguintes resultados: normal em 27,3%, com distúrbio ventilatório restritivo em 18,2%, distúrbio ventilatório obstrutivo em 25,4% e distúrbio ventilatório misto em 29,1%.

No Brasil, MARÓSTICA (1995) refere que 10,7% dos pacientes apresentam distúrbio ventilatório restritivo, 25% distúrbio ventilatório obstrutivo e 17,9% distúrbio ventilatório misto. DORNELAS *et al.* (2000) relatam uma incidência de 25% de pacientes com distúrbio ventilatório misto.

Vários autores referem que a desnutrição leva a uma diminuição da função pulmonar (MUNCK & NAVARRO, 2000; SCHONI & CASAULTA-AEBISCHER, 2000; ZEMEL *et al.*, 2000), desta forma a alta incidência de desnutrição deve ter contribuído para o comprometimento da função pulmonar dos pacientes.

A espirometria tem sido cada vez mais valorizada como um exame de elevada importância na caracterização da gravidade da doença pulmonar. WALL, LA GESSE, ISTVAN (1998) demonstraram que as alterações na espirometria nas exacerbações pulmonares ocorrem antes que o paciente refira algum sintoma ou ocorram alterações no exame físico, desta forma estes autores defendem que o paciente realize uma espirometria antes de todas as consultas. Com a recente implantação em nosso serviço do Laboratório de Função Pulmonar junto ao CIPED (Centro de Investigações em Pediatria), os pacientes FC estão realizando provas de função pulmonar antes das consultas, o que permitirá um melhor acompanhamento da fisiologia pulmonar e da evolução da doença respiratória nesta doença.

6.17. BRONQUECTASIAS

A presença de bronquectasias em 80% dos pacientes que realizaram tomografia computadorizada de tórax (36 pacientes de 45) está de acordo com dados internacionais e nacionais. HELBICH *et al.* (1999) e DOMEK ESPINOZA (1998) relataram a presença de bronquectasias em 80,3% e 86% dos pacientes que realizaram tomografia computadorizada de tórax, respectivamente.

KARAKOC, YILMAZ, KENDRILI (2001) relatam que FC é a causa de 17,4% dos casos de bronquectasias em pacientes pediátricos.

GIRODON *et al.* (1997) demonstraram que pacientes adultos com bronquectasias têm uma alta incidência de mutações para FC, demonstrando que estas mutações devem participar da doença pulmonar, provavelmente em um contexto multifatorial.

6.18. HEPATOMEGALIA

A presença de hepatomegalia foi verificada em 32,9% dos pacientes que realizaram ultra-sonografia abdominal (23 pacientes de 70). WILSON-SHARP *et al.* (1984) registraram alterações no parênquima hepático de 23% das crianças com FC e

WILSCHANSKI *et al.* (1999) relataram uma incidência de 28% de doença hepática em 288 pacientes FC. No Brasil DOMEZ ESPINOZA (1998) encontrou que 11% dos pacientes apresentavam alguma alteração hepática neste exame.

6.19. AVALIAÇÃO GENÉTICA

Em relação às características genéticas, 18,75% dos pacientes eram homozigotos para a mutação $\Delta F508$ e 62,5% eram heterozigotos para esta mutação. Desta forma, dos 192 cromossomos estudados, 50% apresentavam a mutação $\Delta F508$.

Em relação às outras mutações, dos 192 cromossomos estudados foram encontradas as seguintes porcentagens: G542X (4,17%), N1303K (2,08%), G551D (1,04%), R553X (0,52%), W1282X (0,52%).

Nos Estados Unidos dados do “CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM” (1994) mostram que as mutações mais freqüentes na população americana são: $\Delta F508$ (66,0%), G542X (2,4%), G551D (1,6%), N1303K (1,3%), W1282X (1,2%), R533X (0,7%).

Na França, GUILLOUD-BATAILLE *et al.* (2000) referiram que a mutação $\Delta F508$ estava presente em 67,9% dos cromossomos de uma população de 2666 pacientes FC. As outras mutações mais freqüentes foram G542X (2,5%), N1303K (2,0%), 1717-1G→A (1,2%), R553X (0,8%) e G551D (0,7%). FEDERICI *et al.* (2001) relataram que no sudoeste da França as mutações $\Delta F508$ e N1303K estavam presentes em 57% e 7,9% dos cromossomos dos pacientes FC, respectivamente.

Na Argentina SALEH *et al.* (1996) relataram que a mutação $\Delta F508$ está presente em 66% dos cromossomos de pacientes FC. No México VILLAREAL *et al.* (1996) relataram que 7,2% dos cromossomos de pacientes FC apresentam a mutação G542X.

No Brasil, RASKIN *et al.* (1993) relataram que mutações mais frequentes na população brasileira são: $\Delta F508$ (47%), G542X (5,5%), N1303K (2,6%), R553X (0,8%) e G551D (0,2%). Estes autores citam ainda que 26% dos pacientes FC são homozigotos para a mutação $\Delta F508$. Em relação à região Sudeste do Brasil, MARTINS, RIBEIRO, COSTA (1993) e MIRANDA *et al.* (1993) relatam que a mutação $\Delta F508$ está presente em 33 e 35% dos cromossomos, e que a porcentagem de pacientes homozigotos para essa mutação é de 12,5 e 29%, respectivamente. MARÓSTICA (1995) relatou que 29,51% dos pacientes do Hospital das Clínicas de Porto Alegre (URGS) eram $\Delta F508$ homozigotos e 42,62% eram $\Delta F508$ heterozigotos, assim, esta mutação esteve presente em 50,82% dos cromossomos.

DOMEC ESPINOZA (1998) referiu que em sua casuística não houve casos de homozigose para a mutação $\Delta F508$ e que 68% dos pacientes eram heterozigotos para esta mutação, desta forma a mutação $\Delta F508$ esteve presente em 34% dos cromossomos estudados. Esta autora cita ainda que 5% dos cromossomos apresentavam a mutação G542X e 2% a mutação N1303K.

Segundo DORNELAS *et al.* (2000), 56,25% dos pacientes em sua casuística apresentavam a mutação $\Delta F508$. REIS *et al.* (2000) referiram que em sua casuística 16% dos pacientes eram homozigotos e 28% eram heterozigotos para a mutação $\Delta F508$. CABELLO *et al.* (1999) estudaram 44 pacientes FC no Rio de Janeiro e relataram que a mutação $\Delta F508$ esteve presente em 30,7% dos cromossomos, a mutação G542X em 2,3% e a G551D em 1,1%.

A menor incidência da mutação $\Delta F508$ em nosso meio quando comparada aos dados dos Estados Unidos, França e Argentina, provavelmente ocorre devido a grande miscigenação de raças no Brasil.

6.20. ESCORE DE SHWACHMAN

Cerca de 60% dos pacientes apresentavam Escore de Shwachman (ES) excelente ou bom e apenas 15,7% apresentavam escore moderado ou grave. HENRY, MELLIS, PETROVIC (1992) analisando 60 pacientes referiram que a média do ES foi de 78,87.

No Brasil, MARÓSTICA (1995) encontrou que 86,88% dos pacientes apresentavam ES excelente ou bom e 6,56% apresentavam escore moderado ou grave. DOMEK ESPINOZA (1998) relatou, em uma população de pacientes FC maiores de 15 anos, que 55% apresentavam ES excelente ou bom e 41% apresentavam escore moderado ou grave. Nesse estudo a maior gravidade apresentada por estes pacientes decorre, provavelmente, do fato de tratar-se de uma população mais idosa.

Nesta análise, o ES apresentou correlação estatisticamente significativa com colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, colonização por *Pseudomonas aeruginosa* mucosa, Capacidade Vital Forçada, Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo, saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio, número de exacerbações infecciosas no último ano de acompanhamento, indicação de utilização de Dornase Alfa, indicação de programa regular de fisioterapia respiratória e indicação de oxigenioterapia domiciliar. Como esses parâmetros se relacionam individualmente com a gravidade do quadro clínico, considerou-se que o ES é um bom método de avaliação geral da gravidade. A correlação do ES com os primeiros 5 parâmetros citados também foi verificada por MARÓSTICA (1995).

6.21. RELAÇÃO GENÓTIPO-FENÓTIPO

Nesta casuística, a presença da mutação $\Delta F508$ estava associada com alteração no balanço de gordura e insuficiência pancreática. Estes dados estão de acordo com a literatura internacional onde vários autores (KEREM *et al.*, 1990b ; BORGIO *et al.*, 1990; SANTIS *et al.*, 1990; CAMPBELL *et al.*, 1991; JOHANSEN *et al.*, 1991) demonstraram que a mutação $\Delta F508$ está associada à presença de insuficiência pancreática.

MICKLE & CUTTING (2000) referem que a mutação $\Delta F508$ em homozigose ou combinada com outra mutação considerada grave (por exemplo G551D, W1282X) leva ao quadro clássico de FC: doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática exócrina, infertilidade masculina e aumento da concentração de cloro no suor.

KEREM & KEREM (1996) publicaram uma classificação para os pacientes FC dividindo-os em 2 grupos: fenótipo grave e fenótipo leve, conforme a tabela 25:

Tabela 25: Características clínicas de pacientes FC com fenótipo grave e leve.

	Fenótipo grave	Fenótipo Leve
Tipo de mutação	Duas mutações graves	Ao menos uma mutação leve
Idade ao diagnóstico	Geralmente < 1 ano	Geralmente > 10 anos
Função pancreática	Insuficiente (95% dos casos)	Suficiente (70% dos casos)
Estado nutricional	Ruim	Bom
Íleo meconial	Alta incidência	Ausente
Níveis de cloro no suor	Altos (> 80 mEq/L)	Entre 40 e 80 mEq/L
Função pulmonar	Variável	Variável
Fertilidade masculina	Ausente	Possível

Para o paciente apresentar um fenótipo grave necessita ter 2 mutações graves e para apresentar um fenótipo leve necessita ter pelo menos uma mutação leve. Os mesmos autores publicaram uma tabela classificando algumas das mutações conhecidas em graves ou leves (Tabela 26):

Tabela 26: Classificação das mutações de acordo com a gravidade do fenótipo da FC.

Grave	Leve
1078delT	R117H
ΔF508	A455E
1717 – 1G → A	3849 + 10 kb C → T
G542X	R334W
G551D	R347H
R553X	R352Q
621 + 1G → A	2789 + 5G → A
W1282X	
N1303K	
1811 + 1.6 kb A → G	
1677delTA	
R347P	

DAHL *et al.* (2001) demonstraram, em um acompanhamento de 15 anos, que indivíduos $\Delta F508$ heterozigotos não fibrocísticos apresentam função pulmonar diminuída quando comparados a não portadores e que esta mutação é freqüente em indivíduos com asma. Em relação ao quadro digestivo, SHARER *et al.* (1998) demonstraram que pacientes não fibrocísticos com insuficiência pancreática por outra etiologia apresentam uma incidência maior de mutações para FC em um dos cromossomos.

WILDERMAN *et al.* (2000) analisando dados da “CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION” de 1996, concluíram que pacientes que tiveram o diagnóstico realizado após os 18 anos tinham menor probabilidade de apresentar uma mutação $\Delta F508$.

DE BRAEKELEER *et al.* (1997) referiram que pacientes com a mutação A455E apresentam insuficiência pancreática mais discreta e quadro pulmonar mais leve comparados a pacientes $\Delta F508$ homozigotos. ANTINOLO *et al.* (1997) referem que pacientes com a mutação R334W apresentam um melhor prognóstico comparados a pacientes $\Delta F508$ homozigotos.

FROSSARD *et al.* (1999) relacionaram a mutação S549R a uma maior gravidade do quadro pulmonar.

CASTALDO *et al.* (1997) relataram o caso de um paciente homozigoto para a mutação G542X que apresentava comprometimento hepático grave.

Nesta casuística, os pacientes $\Delta F508$ homozigotos não apresentaram nenhuma característica diferente quando comparado aos heterozigotos para esta mutação. Na literatura encontram-se poucos trabalhos comparando esses dois grupos. FARRELL & KOSCIK (1996) relataram que os níveis de cloro no suor são iguais nos dois grupos.

6.22. TRATAMENTO

Em relação ao tratamento atual, 2/3 de 83 pacientes estavam utilizando enzimas pancreáticas e 42,2% Dornase-Alfa. Cinco pacientes (6%) estavam em programa de oxigenioterapia domiciliar e 1 em uso de Bepap.

KONSTAN *et al.* (1999), analisando dados do “EPIDEMIOLOGIC STUDY OF CYSTIC FIBROSIS”, referem que em uma população de 12622 pacientes, 96% utilizavam enzimas pancreáticas, 52,9% estavam em uso de Dornase Alfa e 8,1% estavam em programa de oxigenioterapia domiciliar.

Estudos demonstraram que a utilização de Dornase Alfa leva à melhora clínica e de função pulmonar (FURUYA *et al.*, 2001; JOHNSON *et al.*, 1999). OLLENDORF *et al.* (2000) evidenciaram que a terapêutica com Dornase Alfa reduz os custos totais de tratamento a longo prazo para os pacientes FC.

6.23. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização do presente estudo servirá para um melhor conhecimento de nossos pacientes. Desta forma as decisões envolvendo a padronização do atendimento serão baseadas em nossa casuística, e não apenas em dados internacionais ou de outras casuísticas brasileiras. Isso possibilitará melhorar a assistência para os pacientes atendidos por nossa equipe.

Além disso o conhecimento das características de nossos pacientes facilitará a avaliação das novas modalidades terapêuticas que forem surgindo.

Será também possível, nas próximas décadas, realizar avaliações comparativas com os dados atuais para entender melhor a evolução da Fibrose Cística.



7. CONCLUSÕES

1. As características clínicas e laboratoriais dos 104 pacientes FC estudados foram semelhantes às descritas na população fibrocística brasileira e de outros países, com exceção de:

- Insuficiência pancreática que foi menos freqüente quando comparada à literatura internacional.
- Antecedente de íleo meconial que ocorreu numa freqüência menor do que o relatado na literatura internacional.
- Mediana da idade do óbito e sobrevida após o diagnóstico que foram menores quando comparados aos dados dos Estados Unidos e Canadá.
- Desnutrição na época do diagnóstico que foi maior que a relatada em outros países.
- Porcentagem de pacientes FC com dosagem de cloro no suor normal que foi maior do que a relatada na literatura internacional.
- Incidência da mutação $\Delta F508$ que foi menor quando comparada aos dados dos Estados Unidos e Europa.

Em pacientes que apresentam clínica sugestiva de FC a dosagem de cloro no suor menor que 60 mEq/L não exclui esse diagnóstico, devendo ser realizado o estudo genético para tentar definir o diagnóstico.

2. Assim, como relatado na literatura internacional, os pacientes que apresentam pelo menos uma mutação $\Delta F508$ apresentam maior incidência de alteração no balanço de gordura nas fezes quando comparados a pacientes que não apresentam essa mutação. Em relação às demais características clínicas e laboratoriais não ocorrem diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos.

Os pacientes homozigotos e heterozigotos não apresentam diferenças clínicas ou laboratoriais estatisticamente significativas em relação a nenhum parâmetro.

3. O escore de Shwachman apresentou correlação com parâmetros que individualmente se relacionam com a gravidade do quadro clínico, desta forma demonstrou ser um bom método para a avaliação da gravidade geral da doença.



8. *SUMMARY*

CF is the most frequent lethal genetic disease in Caucasian population. Its clinical and laboratorial characteristics have been changing over the last decades. The objective of this study was to evaluate the clinical, laboratorial and radiographic characteristics of CF patients, that have been followed in the last decade of twentieth century in the CF clinic of Unicamp Clinical Hospital, and verify if there is association with the genotype and the severity of the disease measured by Shwachman score.

We made a descriptive, retrospective and transversal cohort study of the patients that had been seen in the CF clinic of Unicamp from July 1990 to July 2000. The patients that went to the clinic from July 1999 to July 2000 were consulted and examined by the main author, the other patients had the data collected from their record.

One hundred and four patients were studied. Eighteen patients died in that period (17,3%), 10 males and 8 females, 17 Caucasian and 1 Black, the cause of death was respiratory insufficiency in all of them and the median age of death was 7 years and 8 month. The 104 patients presented: sex – male - 53,8% (56), female - 46,2% (48); race – caucasian – 93,3% (97), black – 6,7% (7); respiratory symptoms - 89,4% (93); digestive symptoms – 59,6% (62); meconium ileus – 5,8% (6); *Diabetes mellitus* – 4,8% (5), median age of initial symptoms was 3 months and 81,1% of the patients initiated symptoms in the first year of life; median age of diagnosis was 2 years and 4 months and 32% of the patients were diagnosed before 1 year of age; actual median age is 9 years; 69,9% and 56,6% of the patients had weight and height below percentile 10, respectively; O₂ saturation in 79 patients - >95% - 59,5% (47), 91 to 95% - 32,9% (26), <91% - 7,6% (6); sweat chloride dosage (mEq/L) - <40 – 1,9% (2), 40 to 60 – 8,7% (9) 60 to 100 – 28,8% (30), >100 – 60,6% (63); colonization in 96 patients - *Staphylococcus aureus* – 80,2% (77); *Pseudomonas aeruginosa* – 76,0% (73); mucoid *Pseudomonas aeruginosa* – 53,1% (51), *Burkholderia cepacia* – 5,2% (5); spirometry in 55 patients – normal – 27,3% (15), restrictive - 18,2% (10), obstructive – 25,4% (14), Mixed – 29,1% (16); bronchiectasis in CT in 45 patients – 80,0% (36); alteration in fecal fat assessment in 78 patients – 67,9% (53); genetic in 96 patients - homozygous for $\Delta F508$ – 18,75% (18), heterozygous for $\Delta F508$ – 62,50% (60), other mutations – 18,75% (18); Shwachman score in 83 patients - excellent/good - 57,8% (48), medium - 26,5% (22), moderate/grave - 15,7% (13); actual

treatment – enzymes - 67,5% (56), rhDNase – 42,2% (35), home oxygen therapy – 6,0% (5), Bepap - 1,2%(1); median survival after the diagnosis – 18 years and 4 months. The only difference between patients that have $\Delta F508$ mutation compare with patients without that mutation was the fecal fat assessment, that was altered more frequently with $\Delta F508$ mutation ($p=0,05$). There were no differences in any parameter between homozygous and heterozygous patients for $\Delta F508$ mutation.

We concluded that the clinical and laboratorial characteristics of the 104 patients studied were similar to the characteristics described for patients in Brazil and in other countries, with the following exceptions: pancreatic insufficiency (less frequent), meconium ileus (less frequent), median age of death and survival after the diagnosis (lower when compared to United States and Europe), malnutrition (more frequent), patients with normal sweat chloride concentration (more frequent), incidence of $\Delta F508$ mutation (less frequent when compared to United States and Europe). In patients that have clinical manifestations that suggest CF, a sweat chloride concentration less than 60 mEq/L does not exclude this diagnosis and the genetic study must be done to try diagnosis definition. Patients that have at least one $\Delta F508$ mutation have more frequently alteration in fecal fat levels when compared to patients that don't have this mutation. There are no differences in any other characteristic. There are no differences in any clinical or laboratorial characteristic between homozygous and heterozygous patients for $\Delta F508$ mutation. Shwachman score presented correlation with parameters that individually have correlation to the severity of the clinical course, so it demonstrated to be a good method to evaluate the general severity of the disease.



9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABMAN, S.H.; OGLE, J.W.; HARBECK, R.J.; SIMON, N.B.; HAMMOND, K.B.; ACCURSO, F.J. – Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. **J. Pediatr.**, **119**:211-7, 1991.
- ADDE, F.V. - Perfil nutricional de pacientes com Fibrose Cística: papel do aconselhamento nutricional em ambulatório. São Paulo, 2000. (Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo)
- ALLAN, J.L.; ROBBIE, M.; PHELAN, P.D.; DANKS, D.M. - The incidence and presentation of cystic fibrosis in Victoria 1955-1978. **Aust. Paediatr. J.**, **16**:270-273, 1980.
- ALTON, E. & KITSON, C. - Gene therapy for cystic fibrosis. **Expert Opin. Investig. Drugs**, **9**(7):1523-1535, 2000.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY – ATS – Standardization of spirometry: 1987 update. **Am. Rev. Resp. Dis.**, **136**:1285-1298, 1987.
- ANDERSEN, D.H. - Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. **Am. J. Dis. Child**, **56**:341-99, 1938.
- ANDERSON, M.P.; RICH, D.P.; GREGORY, R.J. - Generation of Camp-activated chloride currents by expression of CFTR. **Science**, **251**: 679-682, 1992.
- ANTINOLO, G.; BORREGO, S.; GILI, M.; DAPENA, J.; ALFAGEME, I.; REINA, F. – Genotype-phenotype relationship in 12 patients with cystic fibrosis mutation R334W. **J. Med. Genet.**, **34**:89-91, 1997.
- ANTONELLI, M. & DONFRANCESCO, A. - Indagine clinico-statistica sulla epidemiologia della fibrosi cistica in Italia nel quadriennio 1966-1969. **Fracastao**, **63**:207-216, 1970.
- ARMSTRONG, D.S.; GRIMWOOD, K.; CARZINO, R. - Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. **BMJ**, **310**:1571, 1995.

- AUERBACH, H.S.; WILLIAMS, M.; KIRKPATRICK, J.A.; COLTEN, H.R. – Alternate – day prednisone reduces morbidity and improves function in cystic fibrosis. **Lancet**, 2:686, 1985.
- Augarten, A.; Shmilovich, H.; Doolman, R.; Aviram, M.; Akons, H.; BenTur, L.; Blau, H.; Kerem, E.; Rivlin, J.; Sela, B.A.; Szeinberg, A.; Yahan, Y. – Serum lipase levels as a diagnostic marker in cystic fibrosis patients with normal borderline sweat tests. **Pediatr. Pulmonol.**, 30(4): 320-323, 2000.
- AURORA, P.; WADE, A.; WHITMORE, P.; WHITEHEAD, B. - A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. **Eur. Respir. J.**, 16(6): 1056-1060, 2000.
- BARGON, J.; RICKMANN, J.; JACOBI, V.; STRAUB, R.; ARNEMANN, J.; WAGNER, T.O. - Cystic fibrosis: initial diagnosis in a 39 year-old patient. **Med. Klin.**, 95(12):697-700, 2000.
- BAUERFEIND, R.M.; BERTELE, R.M.; HARMS, K. - Qualitative and quantitative microbiological analysis of sputa of 102 patients with cystic fibrosis. **Infection.**, 15:270, 1987.
- BEAR, C.E.; LI, C.; KARTHNER, N. - Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). **Cell.**, 68:809-818, 1992.
- BECROFT, D.M.O. - Fibrocystic disease of the pancreas in New Zeland. **N.Z. Med. J.**, 68:113-119, 1968.
- BEDROSSIAN, C.W.M.; GREENBERG, S.D.; SINGER, D.B. - The lung in cystic fibrosis: a quantitative study including prevalence of pathological finding among different age groups. **Hum. Pathol.**, 7:196, 1976.
- BEKER, L.T.; RUSSEK-COHEN, E.; FINK, R.J. - Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. **J. Am. Diet Assoc.**, 101(4): 438-442, 2001.

- BERNHEIM, M.; MONNET, P.; JEUNE, M. - La maladie fibro-kistique des parenchymes glandulaires. Etude genetique de 41 familles. **Pediatric.**, **16**:17, 1961.
- BOLAND, M.P.; STOSKI, D.S.; MCDONALD, N.E.; SOUCY, P. - Chronic jejunostomy feeding with a nonelemental formula in undernourished patients with cystic fibrosis. **Lancet.**, **1**:232, 1986.
- BOLYARD, D.R. - Sexuality and cystic fibrosis. **Am. J. Matern. Child Nurs.**, **26**(1):39-41, 2001.
- BOMBIERI, C.; BENETAZZO, M.; SACCOMANI, A.; BELPINATI, F.; GILE, L.S.; LUISETTI, M.; PIGNATTI, P.F. - Complete mutational screening of the CFTR gene in 120 patients with pulmonary disease. **Hum. Genet.**, **103**:718-22, 1998.
- BORGIO, G.; MASTELLA, G.; GASPARINI, P.; ZORANELLO, A.; DORO, R.; PIGNATTI, P.F. - Pancreatic function and genetic $\Delta F508$ in cystic fibrosis. **J. Med. Genet.**, **27**: 665-669, 1990.
- BOROWITZ, D.S.; GRAND, R.J.; DURIE, P.R. - Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. Consensus Committee. **J. Pediatr.**, **127**: 681, 1995.
- BRUNECHY, Z. - The incidence and genetics of cystic fibrosis. **J. Med. Genet.**, **9**:33-37, 1972.
- Burns, J.L.; Gibson, R.L.; McNamara, S.; Yim, D.; Emerson, J.; Rosenfeld, M.; Hiatt, P.; McCoy, K.; Castile, R.; Smith, A.L.; Ramsey, B.W. - Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. **J. Infect. Dis.**, **183**(3): 444-452, 2001.
- Cabello, G.M.; Moreira, A.F.; Horovitz, D.; Correia, P.; Santa Rosa, A.; Llerena, J. Jr.; Greg, J.; Grody, W.W.; Degrove, W.M.; Fernandes, O.; Cabello, P.H. - Cystic fibrosis: low frequency of $\Delta F508$ mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. **Hum. Biol.**, **71**:189-196, 1999.

- CAMARGOS, P.A.M.; GUITMARÃES, M.D.C.; REIS, F.J.C. - Prognostic aspects of cystic fibrosis in Brazil. **Ann. Trop. Pediatr.**, **20(4)**: 287-291, 2000.
- CAMPBELL, P.W. III; PHILLIPS, J.Á. III; KRISHNAMANI, M.R.; MANESS, K.J.; HAJINSKI TA. - Cystic fibrosis: Relationship between clinical status and $\Delta F508$ deletion. **J. Pediatr.**, **118**: 239-241, 1991.
- CASTALDO, G.; RIPPA, E.; SALVATORE, D.; SIBILLO, R.; RAIA, V.; DE RITIS, G.; SALVATORE, F. - Severe liver impairment in a cystic fibrosis-affected child homozygous for the G542X mutation. **Am. J. Med. Genet.**, **69**:155-8, 1997.
- CASTELLANI, C.; TAMANINI, A.; MASTELLA, G. - Protracted neonatal hypertypsinogenaemia, normal sweat chloride, and cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, **82(6)**: 481-482, 2000.
- COHN, J.A. & JOWELL, P.S. - Are mutations in cystic fibrosis gene important in chronic pancreatitis? **Sug. Clin. North Am.**, **79**:723-31, VIII, 1999.
- COLLETT, D. - **Modelling Survival Data in Medical Research**. Londres, Chapman & Hall, 1994.
- COLLINS, C.E.; MACDONALD-WICKS, L.; ROWE, S.; O'LOUGHLIN, E.V.; HENRY, R.L. - Normal growth in cystic fibrosis associated with a specialised center. **Arch. Dis. Child.**, **81(3)**: 241-246, 1999.
- COLLINS, F.S. - Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. **Science**, **256**:774-9. 1992.
- CONOVER, W.J. - **Practical Nonparametric Statistics**. New York, John Wiley & Sons Inc, 1971.
- COREY, M.; ALLISON, L.; PROEBER, C. - Sputum bacteriology in patients with cystic fibrosis in a Toronto hospital during 1970-1981. **J. Infect. Dis.**, **149**:283, 1984.

- COREY, M.; FAREWELL, V. - Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. **Am. J. Epidemiol.**, **143**:1007-17, 1996.
- CROCKETT, D.M.; MCGILL, T.J.; HEALY, G.B. - Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, **96**:367, 1987.
- CUCCHIARA, S.; SANTAMARIA, F.; ANDREOTTI, M. R. - Mechanisms of gastroesophageal reflux in Cystic Fibrosis. **Arch. Dis. Chil.**, **66**:617-622, 1991.
- CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION - Consensus Conferences – The Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Statement, Volume VII, Section I, March 1996.
- CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION - Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis: 1997.
- CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION PATIENT REGISTRY - Annual Data Base Report, Bethesda, Maryland, August, 1997.
- CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM - Worldwide survey of the $\Delta F508$ mutation: report from the Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. **AM. J. Hum. Genet.**, **47**: 354-359, 1990.
- CYSTIC FIBROSIS GENETIC ANALYSIS CONSORTIUM - Population variation of common cystic fibrosis mutations. **Human. Mutation.**, **4**:167-77, 1994.
- DAHL, M.; NORDESTGAARD, B.G.; LANGE, P.; TYBJAERG-HANSEN, A. - Fifteen-year follow-up of pulmonary function in individuals heterozygous for the cystic fibrosis $\Delta F508$ deletion. **J. Allergy Clin. Immunol.**, **107**(5): 818-823, 2001.
- DAKIN, C.; HENRY, R.L.; FIELD, P.; MORTON, J. - Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, **31**(6):436-442, 2001.
- DANKS, D.M.; ALLAN, J.; ANDERSON, C. M. - A genetic study of fibrocystic disease of the pancreas. **Ann. Hum Genet.**, **28**:323-356, 1965.

- DAVID, T.J. - Nasal polyposis, opaque paranasal sinuses and usually normal hearing: the otorhinolaryngological features of cystic fibrosis. **J. R. Soc. Med.**, 79(Suppl 12):23, 1986.
- DAVIS, P.B.; DRUMM, M.; KONSTAN, M.W. - Cystic Fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 154:1229-56, 1996.
- DE BRAEKELEER, M.; ALLARD, C.; LEBLANC, J.P.; SIMARD, F.; AUBIN, G. - Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients compound heterozygous for the A455E mutation. **Hum. Genet.**, 101:208-211, 1997.
- DENNING, C.R.; HUANG, N.N.; CUASAY, L.R.; SHWACHMAN, H.; TOCCI, P.; WARWICK, W.J. - Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. **Pediatrics**, 66:752-7, 1980.
- DEQUETER, E.; CUPPENS, H.; DODGE, J.; ESTIVILL, X.; GROOSSENS, M.; PIGNATTI, P.F.; SCHEFFER, H.; SCHWARTZ, M.; TUMMLER, B.; CASSIMAN, J.J. - Recommendations for quality improvement in genetic testing for cystic fibrosis. European Concerted Action on Cystic Fibrosis. **Eur. J. Hum. Genet.**, 8(suppl. 2):S2-24, 2000 .
- DESMARQUEST, P.; FELDMAN, N.; TAMALAT, A.; BOULE, M.; FAUROUX, B.; TOURNIER, G.; CLEMENT, A. - Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. **Chest**, 118:1591-1597, 2000.
- DEZATEUX C.; WALTERS S.; BALFOUR-LYNN I. - Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. **Cochrane Database Syst. Rev.**, (2):CD001915, 2000.
- DINWIDDIE, R. - Cystic Fibrosis. In: DINWIDDIE, R. - **The diagnosis and management of paediatric respiratory disease**. Edinburgh. Churchill Livingstone, 1991.

- DODGE, J.A.; MORISON, S.; LEWIS, P.A. - Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968-1988: incidence, population and survival. **Pediatr. Perinat. Epidemiol.**, 7:157-166, 1993.
- DODGE, J.A. & MACPHERSON, C. - Colonic strictures in cystic fibrosis. **J. R. Soc. Med.** 88(suppl 25):3, 1995.
- DOMEC ESPINOZA, M.P.S. - Fibrose Cística em jovens e adultos do Hospital das Clínicas da Unicamp. Campinas, 1998. (Tese de Mestrado – Universidade Estadual de Campinas).
- DORNELAS, E.C.; FERNANDES, M.I.M.; GALVÃO, L.C.; SILVA, G.A. - Estudo do quadro pulmonar de pacientes com Fibrose Cística. **J. Pediatr.**, 76(4):295-299, 2000.
- DOULL, I.J. - Recent advances in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, 85(1): 62-66, 2001.
- DRUMM, M. L.; POPE, H.A.; CLIFF, W. H. - Correction of the cystic fibrosis defect in vitro by retrovirus mediated gene transfer. **Cell.**, 62:1227-1233, 1990.
- DUALIBI, P. *Diabetes Mellitus* Tipo I. In: CARVALHO, E. S. & CARVALHO, W.B. **Terapêutica e prática pediátrica**. São Paulo. Editora Atheneu, 2001.
- DURIE, P.R.; KOPELMAN, H.R.; COREY, M.L. - Pathophysiology of the exocrine pancreas in cystic fibrosis. In: MASTELLA, G. & QUINTON, P.M. - **Cellular and Molecular Basis of Cystic Fibrosis**. San Francisco. San Francisco Press, 1988.
- EIGEN, H.; ROSENSTEIN, B.J.; FITZSIMMONS, S.; SCHIDLOW, D.V. - A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. **J. Pediatr.**, 126:515, 1995.
- ELBORN, J.S.; SHALE, D.J.; BRITTON, J.R. - Cystic Fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. **Thorax**, 46:881-5, 1991.
- ELBORN, J.S.; BELL, S.C. - Nutrition and survival in cystic fibrosis. **Thorax**, 51:971-972, 1996.

- ELBORN, J.S.; PRESCOTT, R.J.; STACK, B.H.; GOODCHILD, M.C.; BATES, J.; PANTIN, C.; ALI, N.; SHALE, D.J.; CRANE, M. - Elective symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas* infection of the lungs. **Thorax**, **55(5)**: 355-358, 2000.
- EVANS, A.K.; FITZGERALD D.A.; MCKAY K.O. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. **Eur. Respir. J.**, **18(5)**:784-789, 2001.
- EVANS, L.R.; LINKER, A. - Production and characterization of the slime polysaccharide of *Pseudomonas aeruginosa*. **J. Bacteriol.**, **116**:915-24, 1973.
- FANCONI, G.; UEHLINGER, E.; KNAUER, C. - Das Coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer Pankreasfibromatose und Bronkietasen. **Wien. Med. Wochenschr.**, **86**:753-6, 1936.
- FARBER, S. - Pancreatic function and disease in early life. V- Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. **Arch. Pathol.**, **37**:238, 1944.
- FARRELL, P.M.; KOSCIK, R.E. - Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for $\Delta F508$ cystic fibrosis. **Pediatrics**, **97**:524-528, 1996.
- FARRELL, P.M.; KOSOROK, M.R.; LAXOVA, A.; SHEN, G. - Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, **337**:963-9, 1997.
- FEDERICI, S.; IRON, A.; REBOUL, M.P.; DESGEORGES, M.; CLAUSTRES, M.; BREMONT, F.; BIETH, E. - CFTR gene analysis in 207 patients with cystic fibrosis in southwest France: high frequency of N1303K and 1811+1.6bA>G mutations. **Arch. Pediatr.**, **8(2)**:150-257, 2001.
- FEIGELSON, J. - Gastro-oesophageal reflux and esophagitis in cystic fibrosis. **Acta. Pediatr. Scand.**, **76**:989, 1987.
- FEINGOLD, J.; HENNEQUET, A. ; JEHANNE, M. - Frequence de la fibrose kystique de pancreas en France. **Ann. Genet.**, **17**:257-259, 1974.

- FINKELSTEIN, S.M.; WIELINSKI, C.L.; ELLIOTT, G.R. - Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. **J. Pediatr.**, **112**:373, 1988.
- FITZSIMMONS, S.C. - The changing epidemiology of cystic fibrosis. **J. Pediatr.**, **122**:1-9, 1993.
- FLEISS, J.L. - **Statistical Methods for Rates and Proportions**. 2^a ed. New York, John Wiley & Sons, 1981.
- FLUGE, G.; OJENIYI, B.; HOIBY, N.; DIGRANES, A.; CIOFU, O.; HUNSTAD, E.; HAANAES, O.C.; STORROSTEN, O.T. - Typing of *Pseudomonas aeruginosa* strains in Norwegian cystic fibrosis patients. **Clin. Microbiol. Infect.**, **7(5)**:238-243, 2001.
- FOGARTY, A.; HUBBARD, R.; BRITTON, J. - International comparison of median age at death from cystic fibrosis. **Chest.**, **117 (6)**:1656-60, 2000.
- FRANGOLIAS, D.D.; WILCOX, P.G. - Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis: clinical, spirometric, and exercise parameters. **Chest.**, **119(2)**:434-441, 2001.
- FRIZZELL, R.A. - Functions of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **151(3)**:S54-S58, 1995.
- FROSSARD, P.M.; BAKALINOVA, D.; HERTECANT, J.; BOSSARET, Y.; DAWSON, K.P. - Radiological analysis of children with cystic fibrosis who are homozygous for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation S549R. **J. Trop. Pediatr.**, **45**:158-60, 1999.
- FURUYA, M.E.; LEZANA-FERNANDEZ, J.L.; VARGAS, M.H.; HERNANDEZ-SIERRA, J.F.; RAMIREZ-FIGUEROA, J.L. - Efficacy of human recombinant Dnase patients with cystic fibrosis. **Arch. Med. Res.**, **32(1)**:30-34, 2001.

- GAN, K.; GEUS, W.; BAKKER, W.; LAMERS, C.; HEIJERMAN G. - Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 yeras. **Thorax**, **50**:1301-1304, 1995.
- GIBSON, L.E.; COOKE, R.E. - A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. **Pediatrics.**, **23**:545-9, 1959.
- GILLJAM, M.; ANTONIOU, M.; SHIN, J.; DUPUIS, A.; COREY, M.; TULLIS DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. **Chest.**, **118**(1):85-91, 2000.
- GILLY, R.M.; ROBERT, J.M. - Etude genetique de la mucoviscidose. **Arch.Fr. Pediatr.**, **28**:49-63, 1971.
- GIRODON, E.; CAZENUEZE, C.; LEBARDY, F.; CHINET, T.; COSTES, B.; GHANEM, N.; MARTIN, J.; LEMAY, S.; SCHEID, P.; HOUSSET, B.; BIGNON, J.; GOOSSENS, M. - CFTR gene mutations in adults with disseminated bronchiectasis. **Eur. J. Hum. Genet.**, **5**:149-55, 1997.
- GOLDBERG JB; PIER GB. - The role of the CFTR in suscepitibility to *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. **Trends. Microbiol.**, **8**(11):514-520, 2000.
- GORDON, M.; NIXON, P.A.; MUTICH, R.; REBOVICH, P.; ORENTEIN, D.M. - Comparison of Flutter device and chest physical therapy in the treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbatation. **Pediatr. Pulmonol.**, **28**(4):231-237, 1999.
- GREGORY, R.A.; CHENG, S.H.; RICH, D.P. - Expression and characterisation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. **Nature**, **347**:382-386, 1990.
- GUILLOUD-BATALIE, M.; DE CROZES, D.; RAULT, G.; DEGIOANNI, A.; FEINGOLD, J. - Cystic fibrosis mutations: report from the French Registry. The Clinical Centers of the CF. **Hum. Hered.**, **50**(2):142-145, 2000.

- GURSON, C.T.; SERTEL, H.; GURKAN, M.; PALA, S. - Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. **Helv. Paediatr. Acta**, **28**:165-174, 1973.
- HAMOSH, A.; FITZ-SIMMONS, S.C.; MACEK, M. JR.; KNOWELS, M.R.; ROSENSTEIN, B.J.; CUTTING, G.R. - Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. **J. Pediatr.**, **132**:255-9, 1998.
- HEINE, R.G.; BUTTON, B.M.; OLINSKY, A.; PHELAN, P.D.; CATTO-SMITH, A.G. - Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child.**, **78**:44-8, 1998.
- HELBICH, T.H.; HEINZ-PEER, G.; EICHLER, I.; WUNDERBALDINGER, P.; GOTZ, M.; WOJNAROWSKI, C.; BRASCH, R.C.; HEROLD, C.J. - Cystic fibrosis: CT assessment of lung involvement in children and adults. **Radiology**, **213**(2):537-544, 1999.
- HENRY, R.L.; MELLIS, C.M.; PETROVIC, L. - Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, **12**:158-161, 1992
- HODSON, M.E.; GEDDES, D.M. - **Cystic Fibrosis**. London, Chapman & Hall, 1995.
- HOFFMAN, R.D.; ISENBERG, J.N.; POWELL, G.K. - Carbohydrate malabsorption is minimal in school-age cystic fibrosis children. **Dig. Dis. Sci.**, **32**:1071, 1987.
- HOIBY, N. - Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. **Acta. Paediatr. Scand.**, **30**:33-54, 1982.
- HUANG, N.; SCHIDLOW, D.; SZATROWSKI, T.; PALMER, J.; LARAYA-CUASAY, L.; YEUNG, W.; HARDY, K.; QUITELL, L.; FIEL, S. - Clinical features, survival rate and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. **Am. J. Med.**, **82**:871-879, 1987.

- HUDSON, V.L.; WIELINSKI, C.L.; REGELMAN, W.E. - Prognostic implications of initial oropharyngeal bacterial flora in patients with cystic fibrosis diagnosed before the age of two years. **J. Pediatr.**, **122**:854, 1993.
- HUFF, D.S.; HUANG, N.N.; AREY, J.B. - Atypical cystic fibrosis of the pancreas with normal levels of sweat chloride and minimal pancreatic lesions. **J. Pediatr.**, **94**:237, 1979.
- HUI, Y.; GAFFNEY, R.; CRYSDALE, W.S. - Sinusitis in patients with cystic fibrosis. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.**, **252**:191, 1995.
- ISLES, A.; MACLUSKY, I.; COREY, M.; GOLD, R.; PROBER, C.; FLEMING, P. - *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem. **J. Pediatr.**, **104**:206-10, 1984.
- JOHANSEN, H.K.; NIR, M.; HOIBY, N.; KOCH, C.; SCHWARTZ, M. - Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for $\Delta F508$ mutation. **Lancet**, **337**: 631-634, 1991.
- JOHNSON, C.A.; BUTLER, S.M.; KONSTAN, M.W.; BREEN, T.J.; MORGAN, W.J. - Estimating effectiveness in an observational study: a case study of dornase alfa in cystic fibrosis. The investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. **J. Pediatr.**, **134**(6):734-739, 1999.
- JONES, A.M.; DODD, M.E.; WEBB, A.K. - *Burkholderia cepacia*: current clinical issues, environmental controversies and ethical dilemmas. **Eur. Respir. J.**, **17**(2):295-301, 2001.
- KARAKOC, G.B.; YILMAZ, D.U.; KENDRILI, S.G. - Bronchiectasis: still a problem. **Pediatr. Pulmonol.**, **32**(2):175-178, 2001.
- KARTNER, N.; HANRAHAN, J. W.; JENSEN, T. J. - Expression of the cystic fibrosis gene in non-epithelial invertebrate cell produces a regulated anion conductance. **Cell**, **64**:681-689, 1991.

- KELLEHER, J. - Laboratory measurement of nutrition in cystic fibrosis. **J. R. Soc. Med.** **80(suppl 15):25**, 1987.
- KEREM, B.; ROMMENS, J.M.; BUCHANAN, J.A.; MARKIEWICZ, D.; COX, T.K.; CHAKRAVARTI, A. - Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. **Science**, **245:1073-80**, 1989.
- KEREM, E.; COREY, M.; GOLD, R.; LEVISON, H. - Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. **J. Pediatr.**, **116:714-9**, 1990a.
- KEREM, E.; COREY, M.; KEREM, B.; ROMMENS, J.M.; MARKIEWICZ, D.; LEVISON, H.; TSUI, L.C.; DURIE, P. - The relationship of the most common mutation $\Delta F508$. **N. Engl. J. Med.**, **323:1517-1522**, 1990b.
- KEREM, E.; REISMAN, J.; COREY, M.; CANNY, G.J.; LEVISON, H. - Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, **326:1187-1191**, 1992.
- KEREM, E. & KEREM, B. - Genotype-Phenotype correlations in Cystic Fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, **22:387-395**, 1996.
- KHAN, T.Z.; WAGENER, J.S.; BOST, T. - Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **151:1075**, 1995.
- KING, M.; DASGUPTA, B.; TOMKIEWICZ, R.P.; BROWN, N.E. - Rheology of cystic fibrosis sputum after *in vitro* treatment with hypertonic saline alone and in combination with recombinant human deoxyribonuclease I. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **156:173-177**, 1997.
- KNOWLTON, R.G.; COHEN- HAGUENAUER, O.; NGUYEN, V.C. - A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. **Nature**, **318:380-382**, 1985.
- KNOWLES, M.R.; GATZY, J.; BOUCHE, R R. - Increased bioelectric potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, **305:1489-95**, 1981.

- KNOWLES, M.R.; STUTTS, M.J.; YANKASKAS, J.R. - Abnormal respiratory epithelial ion transport in cystic fibrosis. **Clin. Chest. Med.**, 7:285, 1986.
- KOCH, C.; LANNG, S. - Other organ systems. In: Hodson, M.; Gueddes, D. - **Cystic Fibrosis**. London, Chapman & Hall Medical, 1995.
- KONSTAN, M.W.; BYARD, P.J.; HOPPEL, C.L.; DAVIS, P.B. - Effect of highdose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, 332(13):848, 1995.
- KONSTAN, M.W.; BERGER, M. - Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. **Pediatr. Pulmonol.**, 24(2):137-142; discussion 159-161, 1997.
- KONSTAN, M.W.; BUTLER, S.M.; SCHIDLOW, D.V.; MORGAN, W.J.; JULIUS, J.R.; JONHSON, C.A. - Patterns of medical practice in cystic fibrosis: part II. Use of therapies. Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, 28(4):248-254, 1999.
- KOPELMAN, H.; DURIE, P.; GASKIN, K. - Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. **N. Engl. J. Med.**, 312:329, 1986.
- KOSHIMURA, K.; IIZUKA, S.; ANZAI, C.; MOROKAWA, N.; TANABE, O.; KOJIMA, A.; NAKATA, K.; ETO, Y. - Diffuse panbronchiolitis is closely associated with mutations of the CFTR gene. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 16:161-177, 2000.
- KUHN, R.J.; SAMUELSON, W.; WILLIAMS. - Pharmacologic management of airway secretions in cystic fibrosis. **College of Pharmacy**, 1-29, 1995.
- LANDSTEINER, K. - Darmverschluss durch eingedicktes meconium; pankreatites. **Zentrabl. Allg. Path.**, 6:903, 1905.
- LANNG, S. - Endocrine and exocrine pancreatic function and the $\Delta F508$ mutation in cystic fibrosis. **Clin. Genet.**, 40:345-348, 1991.

- LESTER, L.A. - $\Delta F508$ genotype does not predict disease severity in an ethnically diverse cystic fibrosis population. **Pediatrics**, **93**:114-118, 1994.
- LEVIN, S. - Fibrocystic disease of the pancreas. In: GOLDSCHMIDT, E. - **The Genetics of Migrant and Isolate Populations**. Baltimore. Williams and Wilkins, 1963.
- LEWIN, L.O.; BYARD, P.J.; DAVIS, P.B. - Effect of *Pseudomonas cepacia* colonization on survival and pulmonary function of cystic fibrosis patients. **J. Clin. Epidemiol.**, **43**:125-131, 1990.
- LEWIS, P.A. - The epidemiology of cystic fibrosis. In: HODSON, M. & GUEDES, D. - **Cystic Fibrosis**. London, Chapman & Hall, 1995.
- MACHILL, G.; GEDSCHOLD, J.; KROPF, S. - Birth distribution in cystic fibrosis and phenylketonuria. **Eur. J. Pediatr.**, **149**:406-407, 1990.
- MACK, J.F.; MOSS, A.T.; HARPER, W.W. - The bronchial arteries in cystic fibrosis. **Br. J. Radiol.**, **38**:422, 1965.
- MACLUSKY, I.; LEVISON, H. - Cystic Fibrosis. In: CHERNICK, V.; BOAT, T.E. - **Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children**. Philadelphia. Saunders, 1990. p.692-729.
- MACRI, C.N.; GENTILE, A.S.; MANTEROLA, A.; TOMEZZOLI, S.; REIS, F.J.C.; GARCIA, I.L. - Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: Preliminary communication. **Ped. Pulm.** **10**:249-53, 1991.
- MALLORY JR, G.B. - **New Insights into Cystic Fibrosis**. 1996. V.4, p.1-12.
- MARCONDES, E. - Estudo antropométrico de crianças brasileiras de zero a doze anos de idade. **Anais Nestlé**, **84**:117-125, 1971.
- MARÓSTICA, P.J.C. - Avaliação pneumológica de pacientes portadores de Fibrose Cística: sua relação com grupos genéticos. Porto Alegre, 1995. (Tese de Doutorado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul).

- MARQUES, R. M. - **Crescimento e desenvolvimento pubertário em crianças e adolescentes brasileiros. Altura e peso.** São Paulo, Editora Brasileira de Ciências, 1982.
- MARTIN, T.R. - The relationship between malnutrition and lung infections. **Cli. Chest. Med.**, **8**:359, 1987.
- MARTINS, C.S.B.; RIBEIRO, F.; COSTA, F.F. - Frequency of the cystic fibrosis $\Delta F508$ mutation in a population from São Paulo state, Brazil. **Brazilian J. Med. Biol. Res.**, **26**:1037-1040, 1993.
- MASSIE, R.J.; OLSEN, M.; GLAZNER, J.; ROBERTSON, C.F.; FRANCIS, I. - Newborn screening for cystic fibrosis in Victoria: 10 years experience (1989-1998). **Med. J. Aust.**, **172**(12):584-587, 2000.
- MASTELLA, G.; RAINISIO, M.; HARMS, H.K.; HODSON, M.E.; KOCH, C.; NAVARRO, J.; STRANDVIK, B.; MCKENZIE, S.G. - Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. **Eur. Respir. J.** **16**(3):464-471, 2000.
- MCLAUGHLIN, F.J.; MATTHEWS, W.J.; STRIEDER, D.J. - Pneumothorax in cystic fibrosis: management and outcome. **J. Pediatr.**, **100**:863, 1982.
- MCWILLIAMS, T.J.; WILSHER, M.L.; KOLBE, J. - Cystic Fibrosis diagnosed in adult patients. **N. Z. Med. J.**, **113**(1102):6-8, 2000.
- MICKLE, J.E. & CUTTING, G.R. - Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. **Med. Clin. North. Am.**, **84**(3):597-607, 2000.
- MIRANDA, A.; LLERENA, J.; DALLALANA, L.; MOURA-NETO, R.; SUFFYS, P.; DEGRAVE, W. - Use of PCR for the determination of the frequency of the $\Delta F508$ mutation in Brazilian cystic fibrosis patients. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, **88**(2):309-312, 1993.

- MITCHELL-HEGGS, P.; MEARNs, M.; BATTEN, J.C. - Cystic Fibrosis in adolescents and adults. **Quarter. J. Med. New Series**, XLV, 179:479-504, 1976.
- MORRAL, N.; BERTRANPETIT, J.; ESTIVILL, X.; NUNES, V.; CASALS, T.; GIMÉNEZ, J. - The origin of the major cystic fibrosis mutation ($\Delta F508$) in european populations. **Nature. Genet.**, 7:169-75, 1994.
- MOSS, A.J. - The cardiovascular system in cystic fibrosis. **Pediatrics**, 70:728, 1982.
- MUNCK, A. & NAVARRO, J. - Nutritional management of cystic fibrosis in children. **Arch. Pediatr.**, 7(4):396-401, 2000.
- NELSON, L.A.; COLLERAME, M.L.; SCHWARTZ, R.H. - Aspergillosis and atopy in cystic fibrosis. **Am. Ver. Respir. Dis.**, 120:863, 1979.
- NEVANLINNA, H.R. - The Finnish population structure, a genetic and genealogical study. **Hereditas**, 71:195, 1972.
- NIELSEN, E.L. - Cystic Fibrosis: incidence in Denmark. **Acta. Paediatr. Scand.**, 61:377, 1972.
- NIXON, G.M.; ARMSTRONG, D.S.; CARZINO, R.; CARLIN, J.B.; OLINSKY, A.; ROBERTSON, C.F.; GRIMWOOD, K. - Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. **J. Pediatr.**, 138(5):699-704, 2001.
- OERMANN, C.M.; SOCKRIDER, M.M.; KONSTAN, M.W. - The use of anti-inflammatory medications in cystic fibrosis: triends and physician attitudes. **Chest**, 115(4):1053-1058, 1999.
- OFFICE OF POPULATIONS, CENSUSES AND SURVEYS - Review of the Registrar General on births and patterns of family building in England and wales 1980. Series FM1 No.7 HMSO, London, 1981.

- OFFICE OF POPULATIONS, CENSUSES AND SURVEYS - Review of the Registrar General on births and patterns of family building in England and Wales 1990. Series FM1 No.19 HMSO, London, 1982.
- OLIVER, A.; CANTON, R.; CAMPO, P.; BAQUERO, F.; BLAZQUEZ, J. - High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*, **288(5469)**:1251-1254, 2000.
- OLLENDORF, D.A.; MCGARRY, L.J.; WATROUS, M.L.; OSTER, G. - Use of rhDNase therapy an costs of respiratory-related care in patients with cystic fibrosis. *Ann. Pharmacother.*, **34(3)**:304-308, 2000.
- OPPENHEIMER, E.R. & ESTERLY, J.R. - Pathology of cystic fibrosis: review of the literature and comparison with 146 autopsied cases. *Perspect. Pediatr. Pathol.*, **2**:241, 1975.
- O'REILLY, D.; MURPHY, J.; MCLAUGHLIN, J. - The prevalence of coeliac disease and cystic fibrosis in Ireland, Scotland and Wales. *Int. J. Epidemiol.*, **3**:247, 1974.
- PAMUCKU, A.; BUSH, A.; BUCHDAHL, R. - Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.*, **19**:10-5, 1995.
- PARAD, R.B.; GERARD, C.J.; ZURAKOWSKI, D.; NICHOLS, D.P.; PIER, G.B. - Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and immune status and only modestly by genotype. *Infect. Immun.*, **67(9)**:4744-4750, 1999.
- PARK, R.W. & GRAND, R.J. - Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. *Gastroenterology*, **81**:1143, 1981.
- PENKETH, A.R.L.; KNIGHT, R.K.; HODSON, M.E. - Management of pneumothorax in adults with cystic fibrosis. *Thorax*, **37**:850, 1982.

- PETERS, A.S. & ROLLES, J. - Vitamin therapy in cystic fibrosis-a review and rationale. **J. Clin. Pharm. Ther.**, **18**:33, 1993.
- PHILLIPS, B.M. & DAVID, T.J. - Pathogenesis and management of arthropathy in cysticfibrosis. **J. R. Soc. Med.**, **79**(12):44, 1986.
- PIER, G.B.; MATHEWS JR, W.J.; EARDLEY, D.D. - Immunochemical characterization of the mucoid exopolysaccharide of *Pseudomonas aeruginosa*. **J. Infect. Dis.**, **147**:494-502, 1985a.
- PIER, G.B. - Pulmonary disease associated with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: current status of the host-bacterium interaction. **J. Infect. Dis.**, **151**:575, 1985b.
- POLGAR, C. & PROMADHAT, V. - **Pulmonary function testing in children: techniques and standarsds**. Philadelphia, WB Saunders, 1971.
- PORTER, D.K.; VAN EVERY, M.J.; ANTHRACITE, R.F. - Massive hemoptysis in cystic fibrosis. **Arch. Intern. Med.**, **143**:287, 1983.
- PRITCHARD, D.J.; HICKMAN, G.R.; NELSON, R. - Sex ratio and heterozygote advantage in cystic fibrosis families. **Arch. Dis. Child.**, **58**:290-293, 1983.
- QUINTON, P..M.; MARTINEZ, J.R.; HOPFER, U. - **Fluid and eletrolyte abnormalities in exocrine glands in cystic fibrosis**. San Francisco. San Francisco Press, 1982.
- QUINTON, P.M. Chloride impermeability in cystic fibrosis. **Nature**, **301**:421-2, 1983.
- RAMSEY, B. & MARSHALL, S. - Respiratory system – Pediatrics. In: HODSON, M. & GUEDES, D. - **Cystic Fibrosis**. London. Chapman & Hall Medical, 1995.
- RASKIN, S.; PHILLIPS, III J.A.; ROSOV, T.; CARDIERI, J.A.M.; ROSÁRIO, M.; SILVEIRA, T.; GIUGLIANE, R. - Diversas frequências da mutação $\Delta F508$ da Fibrose Cística em três estados do Brasil e a relação fenótipo/genótipo. **Jornal de Pneumologia**, **17**(suppl. 1),:7, 1991.

- RASKIN, S.; PHILIPS, III J.Á.; KRISHNAMANI, M.R.S.; JONES, C.; PARKER, R.A.; ROZOV, T. - DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from guthrie cards. **Am. J. Med. Gen.**, **46**:665-9, 1993.
- REBRAM – Registro Brasileiro de Fibrose Cística – 1995 – Análise clínica e nutricional de 594 pacientes – Resúmenes del VIII Congreso Latino Americano de Fibrosis Quística (Mucoviscidosis) y III Jornada Hispanolatinoamericana. Havana, 1997. p.53-4.
- REGISTRO LATINO-AMERICANO DE FIBROSIS QUÍSTICA (REGLAFQ) – Informe del cuarto año. Buenos Aires, 1993. p21.
- REIS, F.J.C.; CAMARGOS, P.A.M.; ROCHA, S.F. - Survival analysis for cystic fibrosis in Minas Gerais State, Brazil. **J. Trop. Pediatr.**, **44**:329-321, 1998
- REIS, F.J.C. & DAMACENO, N. - Fibrose Cística. **J. Pediatr.**, **74**(Supl 1): S76-S94, 1998.
- REIS, F.J.C.; OLIVEIRA, M.C.; PENNA, F.J.; OLIVEIRA, M.; OLIVEIRA, E.A.; MONTEIRO, A.P. - Clinical and nutritional aspects in patients with cystic fibrosis: 20 years of follow-up in the Clinical Hospital-Federal University of Minas Gerais. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, **46**(4):325- 330, 2000.
- RICH, D.P.; ANDERSON, M.P.; GREGORY, R.I. - Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells. **Nature**, **347**:358-363, 1990.
- RIORDAN, J.R.; ROMMENS, J.M.; KEREM, B.S.; ALON, N.; ROZMAHEL, R.; GRZELCZAK, Z. – Identification of the cystic fibrosis gene:cloning and characterization of complementary DNA. **Science**, **245**:1066-72, 1989.
- ROMMENS, J.M.; IANNUZZI, M.C.; KEREN, B.S.; DRUMM, M.L.; MELMER, G.; DEAN, M. - Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. **Science**, **245**:1059-65, 1989.
- ROMMENS, J.M.; KEREM, B.; GREER, W.; CHANG, P.; TSUI, L.C.; RAY, P. - Rapid non radioactive detection of the major cystic fibrosis mutation. **Am. J. Hum. Genetics**, **46**:395-396, 1990.

- ROSENECKER, J; EICHLER, I.; KUHN L.; HARMS, HK; VON DE HARDT, J. – Genetic determination of diabetes mellitus in Danish CF patients: prevalence and late diabetic complications. **Acta. Paediatr.**, **83**:72-7, 1994.
- ROSENFELD, M.; GIBSON, R.L.; MCNAMARA, S.; EMERSON, J.; BURNS, J.L.; CASTILE, R.; HIATT, P.; MCCOY, K.; WILSON, C.B.; INGLIS, A.; SMITH, A.; MARTIN, T.R.; RAMSEY, B.W. - Ealy pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, **32(5)**:356-366, 2001.
- ROSENTEIN, B.J. & CUTING, G.R. - The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundatio Consensus Panel. **J. Pediatr.**, **132(4)**:589-595, 1998a.
- ROSENTEIN, B.J. - What is a cystic fibrosis diagnosis? **Clin. Chest Med.**, **19(3)**:423-441, 1998b.
- ROZOV, T. - Mucoviscidose (Fibrose Cística do Pâncreas). In: ROZOV, T. - **Doenças Pulmonares em Pediatria – Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo. Editora Atheneu, 1999.
- RUBINSTEIN, S.; MOSS, R.; LEWISTON, N. - Constipation and meconium ileus equivalent in patients with cystic fibrosis. **Pediatrics**, **78**:473, 1986.
- SALEH, M.C.; BOTELLI, A.; MELANO DE BOTELLI, M.; REZZONICO, C.A.; ARGARAÑA, C.E. - Cystic fibrosis: frequency of delta F508 and G542X mutations in Cordoba, Argentina. **Medicina (B. Aires)**, **56**:14-6, 1996.
- SANT'AGNESE, P.A.; DARLING, R.C.; PERENA, G.A.; SCHEA, E. - Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. **Pediatrics**, **12**:549, 1953.
- SANT'AGNESE, P.A. & DAVIS, P.B. - Cystic fibrosis in adults: seventy five cases, and a review of 232 cases in the literature. **Am. J. Med.**, **66**:121, 1979.

- SANTIS, G.; OSBORNE, L.; KNIGHT, R.A.; HODSON, M.E. - Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis. **Lancet**, **336**:1081-1084, 1990.
- SANTIS, G. - Basic Molecular Genetics. In: HODSON, M. & GUEDES, D. - **Cystic Fibrosis**. London. Chapman & Hall Medical, 1995.
- SCAMBLER, P.J.; WAINWRIGHT, B.; FARALL, M. - Linkage of COLIA 2 collagen gene to cystic fibrosis and its clinical implications. **Lancet**, 1241-1242, 1985.
- SCHARZEMBERG, S.J.; SHAMIEH, C.L.W.I.; CARPENTER, B.L.M.J.; JESSURUN, J.; WEISDORF, S.A.; WARWICK, W.J. - Cystic fibrosis – associated colitis and fibrosing colonopathy. **J. Pediatric.**, **127**:565-70, 1995.
- SCHIDLOW, V.D. - Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference Report on pulmonary complications of cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, **115**:187-198, 1993.
- SCHONI, M.H. & CASAULTA-AEBISCHER, C. - Nutrition and lung function in cystic fibrosis patients: review. **Clin. Nutr.**, **19(2)**:79-85, 2000.
- SCHULZ, I.J. - Micropuncture studies of the sweat formation in cystic fibrosis patients. **J. Clin. Invest.**, **48**:1470-7, 1969.
- SCOTT, R.B.; OLOUGHLIN, E.V.; GALL, D.G. - Gastroesophageal reflux in patients with cystic fibrosis. **J. Pediatr.**, **106**:223-227, 1985.
- SDEPANIAN, V.L. & FAGUNDES-NETO, U. - Síndrome de má absorção. In: CARVALHO, E. S.; CARVALHO, W.B. - **Terapêutica e prática pediátrica**. São Paulo. Editora Atheneu, 2001.
- SELANDER, P. - The frequency of cystic fibrosis of the pancreas in Sweden. **Acta. Paediatr.**, **51**:65-67, 1962.
- SHAPIRO, E.D.; MILMOE, G.J.; WALD, E.R. - Bacteriology of the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. **J. Infect. Dis.**, **146**:589, 1982.

- SHARER, N.; SCHWARZ, M.; MALONE, G.; HOWARTH, A.; PAINTER, J.; SUPER, M.; BARGANZA, J. - Mutations of the cystic fibrosis gene in with chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.*, **339**:615-52, 1998.
- SHEPHERD, R.W.; HOLT, T.L.; THOMAS, B.J. - Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: controllled studies of effects on nutritional growth retardation, body protein turnover, and course of pulmonary disease. *J. Pediatr.*, **109**:788, 1986.
- SHWACHMAN, H. - Cystic fibrosis of the pancreas with varyng degrees of pancreatic insufficiency. *Am. J. Dis. Child*, **92**:347-68, 1956.
- SHWACHMAN, H. & KULCZYCKI, L.L. - Long term study of 105 patients with cystic fibrosis: Studies made over a five to fourteen year period. *Am. J. Dis. Child*, **96**:6-15, 1958.
- SHWACHMAN, H.; LEBENTHAL, E.; KHAW, K.T. - Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics*, **55**: 86, 1975.
- SMITH, J.J.; TRAVIS, S.M.; GREENBERG, E.P. - Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell*, **85**:229-236, 1996.
- SMITH, R.L.; VAN VELZEN, D.; SMITH, A.R. - Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet*, **343**:85, 1994.
- SOLÉ, D.; KOMATSU, M.K.; CARVALHO, K.V.T.; NASPITZ, C.K. - Pulse Oximetry in the evaluation of the severity of acute asthma and/or wheezing in children. *J. Asthma.*, **36**(4):327-333, 1999.
- STERN, R.C.; DOERSCHUK, C.F.; BOAT, T.F. - Course of cystic fibrosis in black patients. *J. Paediatr.*, **89**:412-417, 1976.
- STERN, R.C.; BOAT, T.F.; WOOD, R.E. - Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child*, **136**:1067, 1982a.

- STERN, R.C.; IZANT, F.J.; BOAT, T.F. - Treatment and prognosis of rectal prolapse in cystic fibrosis. **Gastroenterology**, **82**:709, 1982b.
- STEWART, B.; ZABNER, J.; SHUBER, A.P.; WELSH, M.J.; MCCRAY JR., P.B. - Normal sweat chloride values do not exclude the diagnosis of cystic fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **151**:899-903, 1995.
- STURGESS, J.M. - Morphological characteristics of the bronchial mucosa in cystic fibrosis. In: Quinton, P.M.; MARTINEZ, J.R.; HOPFER, U. - **Fluid and eletrolyte abnormalities in exocrine glands in cystic fibrosis**. San Francisco. San Francisco Press, 1982.
- STUTCHFIELD, P.R.; O'HALLORAN, S.; TEALE, J.D. - Glycosylated haemoglobin and glucose intolerance in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child**, **62**:805, 1987.
- TEM KATE, L.P. - Cystic fibrosis in the netherlands. **Int. J. Epidemiol.**, **6**:23-34, 1977.
- TOMASHEFSKI JR., J.F.; BRUCE, M.; GOLDBERG, H.I. - Regional distribution of macroscopic lung disease in cystic fibrosis. **Am. Rev. Respir. Dis.**, **133**:535, 1986.
- TSUI, L.C.; BUCHWALD, M.; BARKER, D. - Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. **Science**, **230**:1054-1057, 1985.
- TSUI, L.C.; ROMMENS, J.; KEREM, B.S.; ZIELENSKI, J.; CHOU, J.; BOZON, D. - Molecular genetics of cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, (supl.5):58-9, 1990.
- TSUI, L.C. - The cystic fibrosis transmenbrane conductance regulator gene. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **151**(3):S47, 1995.
- VALERIUS, N.H.; KOCH, C.; HOIBY, N. - Prevention of chronic Pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis by early treatment. **Lancet**, **338**:725-26, 1991.
- VAN DER KAMER, V.J.; BOKKEL, H.; WEYERS. - A rapid method for the determination of fat in feces. **J. Biol. Chem.**, **177**:347-355, 1949.

- VILLA, M.P.; PAGANI, J.; LUCIDI, V.; PALAMIDES, S.; RONCHETTI, R. - Nocturnal oximetry in infants with cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child**, **84** (1):50-54, 2001.
- VILLARREAL, M.T.; CHAVEZ, M.; LEZANA, J.L.; CUEVAS, F.; CARNEVALE, A.; C'ODOVA, E.; DEL ANGEL, R.M.; OROZCO, L. - G542X mutation in Mexican cystic fibrosis patients. **Clin. Genet.**, **49**:54-56, 1996.
- WAINWRIGHT, B.; SCRAMBLER, P.; SCHMIDTKE, J. - Localisation of the cystic fibrosis locus to human chromosome 7 cen-q22. **Nature**, **318**:384-385, 1985.
- WALL, M.A.; LA GESSE, P.C.; ISTVAN, J.A. - The "WORTH" of routine spirometry in a cystic fibrosis clinic. **Pediatr. Pulmonol.**, **25**(4):231-237, 1998.
- WANG, S.S.; FITZ SIMMONS, S.C.; O'LEARY, L.A.; ROCK, M.J.; GWINN, M.L.; KHOURY, M.J. - Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of *Pseudomonas aeruginosa* acquisition i the first 10 years: A registry-based longitudinal study. **Pediatrics**, **107**(2):274-279, 2001.
- WELSH, M.J.; TSUI, L.C.; BOAT, T.F.; BEAUDET, A.L. - Cystuc fibrosis, In: SCRIVER, C.R.; BEAUDET, A.L.; SLY, W.S.; VALLE, D. - **The Metabolic and Molecular Bases of inherited Disease**. 7th ed. Vol. 3. New York. McGraw-Hill, 1995. p.3799-3876.
- WHITE, R.; WOODWARD, S.; LEPPERT, M. - A closely linked genetic marker for cystic fibrosis. **Nature**, **318**:382-384, 1985.
- WILDERMAN, E.; MILNER, L.; SEXAUER, W.; FIEL, S. - Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. **Chest**, **118**(2):427-33, 2000.
- WILMOTT, R.W.; TYSON, S.L.; MATTHEW, D.J. - Cystic Fibrosis survival rates. The influences of allergy and *Pseudomonas aeruginosa*. **Am. J. Dis. Child**, **139**:669-671, 1985.

- WILSCHANSKI, M.; RIVLIN, J.; COHEN, S.; AUGARTEN, A.; BLAU, H.; AVIRAM, M.; BENTUR, L.; SPRIGER, C.; VILA, Y.; BRANKI, D.; KEREM, B.; KEREM, E. - Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. **Pediatrics**, 103:52-7, 1999.
- WILSON-SHARP, R.; IRVING, H.C.; BROWN, R.; CHALMERS, D.; LITTLEWOOD, J.M. - Ultrasonography of the pancreas, liver and biliary system in cystic fibrosis. **Arch. Dis. Child**, 59:923-926, 1984.
- WRIGHT, S. W. & MORTON, N.E. - Genetic studies on CF in Hawaii. **Am. J. Hum. Geneti.**, 20:157-169, 1968.
- ZEMEL, B.S.; JAWARDM A.F.; FITZ SIMMONS, S.; STALLING, V.A. - 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.**, 137(3):374-380, 2000.
- ZIEBACH, R.; PIETSCH-BREITFELD, B.; BICHLER, M.; BUSCH, A.; RIETHMULLER, J.; STERN, M. - Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, and their combination: double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. **Pediatr. Pulmonol.**, 31(6):431-435, 2001.



10. ANEXOS

FICHA DE COLETA DE DADOS

Número do protocolo:

Data do preenchimento do protocolo:

DADOS PESSOAIS

Nome:

HC:

Sexo:

Raça:

Data de nascimento:

Data da primeira consulta na UNICAMP:

Data da primeira consulta no ambulatório de FC:

Endereço:

DADOS FAMILIARES

Heredograma:

Consangüinidade entre os pais:

Sim[]

Não[]

Irmãos com FC:

Sim[]

Não[]

DADOS DE HISTÓRIA**1. Início dos sintomas:**

➤ Respiratório:

Idade de Início:

Tipo de sintomas:

Número de pneumonias:

Idade da primeira pneumonia:

Internações:

Idade da primeira internação:

➤ Digestivo:

Idade de início:

Tipo de sintomas:

Íleo meconial:

Sim[]

Não[]

➤ Outros sintomas:

Diabetes mellitus:

Sim[]

Não[]

2. Idade ao diagnóstico:

3. Sintomas atuais:

➤ Respiratório:

➤ Digestivo:

➤ Outros:

4. Enfermidades associadas:

Asma:

Rinite alérgica:

Dermatite atópica:

Infertilidade:

5. Óbito:

Sim[]

Não[]

Idade do óbito:

Motivo do óbito:

Descrição da necrópsia:

AMBIENTE

Tabagismo passivo:

Carpete:

Animais dentro da casa:

Inseticida:

EXAME FÍSICO

	Primeira consulta – Idade:	Última consulta – Idade:
Peso		
Estatura		
Estado geral		

➤ Baqueteamento digital:

➤ Tórax:

Deformidades:

Sibilos:

Tiragens:

Outros ruídos:

➤ Abdome:

➤ Outros:

➤ Escore de Shwachman (idade atual):

EXAMES LABORATORIAIS

1. Dosagem de Sódio e Cloro no suor:

Data				
Na				
Cl				

2. Saturação transcutânea da hemoglobina pelo oxigênio (ar ambiente):

3. Cultura de escarro:

Data:	Data:	Data:	Data:	Data:

4. Balanço de gordura nas fezes:

Data:	Data:	Data:	Data:

CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

1. Radiografia de tórax:

Data	idade	Data	Idade	Data	idade	Data	idade

2. Tomografia computadorizada de tórax:

3. Ultrassonografia abdominal:

PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR

Idade				
CVF				
VEF1				
VEF1/CVF				
FEFmax				
FEF25-75				

AVALIAÇÃO GENÉTICA

EVOLUÇÃO NO ÚLTIMO ANO

1. Exacerbações:
2. Internações:
3. Pneumonias:
4. Outros:

TRATAMENTO ATUAL

1. Enzimas:
2. Dornase alfa:
3. Fisioterapia respiratória:
4. Vitaminas:
5. Oxigênio terapia domiciliar:
6. Bepap:

ESCORE DE SHWACHMAN**ATIVIDADE GERAL**

25	Atividade plena; resistência e tolerância ao exercício normal; boa disposição; desenvolvimento motor normal; frequência escolar normal.
20	Leve limitação à atividade intensa; cansa ao final do dia ou após exercício prolongado; menos energético; limite inferior do desenvolvimento motor normal; ocasionalmente irritado ou apático; boa frequência escolar.
15	Descansa voluntariamente; cansa após exercício; frequência escolar regular, moderadamente inativo; leve retardo motor; falta espontaneidade; passivo ou irritável.
10	Atividade física e tolerância ao exercício limitadas; dispnéico após exercícios; retardo motor moderado; agitado ou irritado; preguiçoso, abatido; frequência escolar baixa; pode requerer professor particular.
5	Limitação grave da atividade; dispnéia e ortopnéia; inativo ou confinado a cama ou cadeira; marcado retardo motor; apático ou irritado; não pode assistir às aulas.

EXAME FÍSICO

25	Sem tosse, frequência cardíaca e frequência respiratória normais; sem evidências de enfisema; pulmões limpos à ausculta; boa postura; sem baqueteamento.
20	Tosse seca ocasional; frequência cardíaca e frequência respiratória normais no repouso, enfisema leve; murmúrio vesicular rude, roncos e tempo expiratório prolongado ocasionais; boa postura e baqueteamento leve
15	Tosse leve e crônica matinal após exercício/choro e ocasionalmente durante o dia; sem tosse noturna; frequência cardíaca e frequência respiratória levemente aumentadas; aumento do diâmetro ântero-posterior e diafragma rebaixado; murmúrio vesicular rude; crepitanes, roncos ou sibilos; baqueteamento 1/2.
10	Tosse crônica, freqüente , repetitiva, produtiva, raramente paroxística; frequência cardíaca e frequência respiratória aumento moderado; enfisema moderado a grave, freqüentemente com deformidade torácica, estertores crepitanes, roncos e sibilos usualmente presentes, freqüentemente disseminados; baqueteamento 2/3.
5	Tosse intensa, paroxística, freqüente produtiva, freqüentemente com vômitos e hemoptise; tosse noturna; taquipnéia e taquicardia; enfisema grave; estertores crepitanes, roncos e sibilos generalizados, expiração audível; má postura; 3/4 baqueteamento; cianose freqüente.

NUTRIÇÃO

25	Peso e altura acima percentil 25 ou compatível com padrão familiar; tônus e massa muscular normais; gordura subcutânea normal; maturação sexual normal; fezes quase normais; bom apetite.
20	Peso e altura acima percentil 10 ou levemente abaixo do padrão familiar; tônus e massa muscular bons; tecido subcutâneo levemente diminuído; maturação sexual levemente retardada; apetite normal e fezes mais freqüente e leve alteração.
15	Peso e altura acima percentil 3 ou moderadamente abaixo do padrão familiar; peso usualmente deficiente para altura; tônus e massa muscular regulares; gordura subcutânea deficiente; abdome levemente distendido; maturação sexual retardada; fezes volumosas, mau cheiro, flutuantes formadas.
10	Peso e altura abaixo percentil 3; tônus e massa muscular pobres; deficiência marcada de gordura subcutânea; distensão abdominal moderada; maturação sexual insuficiente, sem estirão, mau apetite; fezes pouco formadas, volumosas, mau cheiro, gordurosas.
5	Mal nutrido e baixo; músculos fracos, flácidos e pequenos; sem gordura subcutânea; perda de peso freqüente; fezes freqüentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas; prolapso retal freqüente.

ACHADOS RADIOLÓGICOS

25	Sem evidências de enfisema; sem aumento na trama broncovascular; sem opacidades ou atelectasias.
20	Evidência mínima de enfisema; leve aumento da trama broncovascular; sem opacidades ou atelectasias.
15	Enfisema moderado; diâmetro ântero-posterior aumentado; campos pulmonares mais radiolucentes; diafragma moderadamente rebaixado; trama broncovascular aumentada; atelectasias localizadas ou irregulares; opacidade ocasional transitória.
10	Enfisema marcado; diâmetro ântero-posterior marcado; marcado rebaixamento do diafragma; silhueta cardíaca estreita; áreas de atelectasias disseminadas; atelectasias segmentares ou lobares ocasionais; focos persistentes de opacidades; cistos localizados; aumento marcado da trama.
5	Alterações extensivas; hiperinsuflação grave; opacidades e atelectasias disseminadas; formação disseminada de cistos; formação de bronquectasias e abscessos atelectasias lobares persistentes.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
☒ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas-S.P.
☎ 0 19 37888936
fax 0 19 37888925
✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 18/09/01
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 217/2001

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "FIBROSE CÍSTICA NA ÚLTIMA DÉCADA DO SÉCULO XX"
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Alfonso Eduardo Alvarez
INSTITUIÇÃO: Departamento de Pediatria/FCM/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 03/09/2001

II - OBJETIVOS

Estudar as características clínicas, laboratoriais e radiográficas de pacientes fibrocísticos acompanhados no HC/UNICAMP, e verificar se existe associação com o genótipo e a gravidade da doença.

III - SUMÁRIO

É um estudo descritivo, retrospectivo e de corte transversal dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Fibrose Cística do HC/UNICAMP. Serão levantados dos prontuários os dados referentes a : características demográficas, características clínicas, características laboratoriais, características radiográficas, medidas de função pulmonar, características genéticas, escore de Schwachman e o tratamento atual.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de um projeto bem estruturado. É solicitada a dispensa do termo de consentimento, uma vez que é um estudo retrospectivo com revisão de prontuários. O benefício dessa pesquisa é dar uma visão geral das características dos pacientes fibrocísticos atendidos no HC/UNICAMP. Não vemos problemas éticos na realização desse projeto e recomendamos a dispensa do termo de consentimento.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

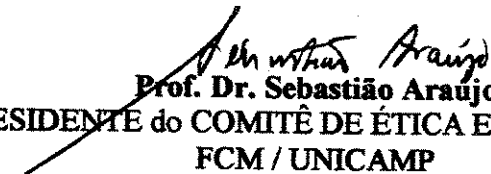
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatório final deve ser apresentado ao CEP ao término do estudo.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 18 de setembro de 2001


Prof. Dr. Sebastião Araújo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP